

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Využití spektrální analýzy pro léčbu paroxysmální či perzistující
fibrilace síní

Use of spectral analysis for the treatment of paroxysmal or persistent
atrial fibrillation

Školitel: prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA

Konzultant: doc. MUDr. Pavel Osmančík, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne: 1. 6. 2019

Jana Veselá

Identifikační záznam:

Veselá, Jana. Využití spektrální analýzy pro léčbu paroxysmální či perzistující fibrilace síní. Use of spectral analysis for the treatment of paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Praha, 2019. Počet stran 148, počet příloh 3. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, III. Interní-kardiologická klinika. Školitel: prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA.

Klíčová slova: Fibrilace síní, variabilita srdeční frekvence, gangliový plexus

Key words: Atrial fibrillation, heart rate variability, ganglionated plexi

Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Jozefu Rosinovi, Ph.D., MBA za odborné vedení po celou dobu studia. Dále bych chtěla poděkovat mému konzultantovi doc. MUDr. Pavlu Osmančíkovi, Ph.D., bez jehož rad a podpory by tato práce nikdy nevznikla, MUDr. Petru Buderovi, Ph.D. za odborné rady v oblasti kardiologie, Ing. Pavlu Smrčkovi, Ph.D. za cenné rady se zpracováním signálů, svému manželovi a otci, kteří stále věřili, že vše spěje ke zdárnému konci. V neposlední řadě patří díky pacientům, kteří podstoupili daná měření.

Abstrakt

Úvod: Fibrilace síní (FS) patří mezi nejčastěji se vyskytující setrvalé arytmie, která je charakteristická svojí rychlou a neorganizovanou aktivací srdečních síní. Její výskyt vzrůstá s věkem pacienta. Toto onemocnění zvyšuje mortalitu, morbiditu či výskyt tromboembolických příhod u pacientů. Nalézt způsob, jak vyléčit tuto arytmiu, zůstává stále předmětem mnoha výzkumů. Tato práce se zabývá využitím analýzy variability srdeční frekvence (HRV) v léčbě fibrilace síní. Výsledky z časové, frekvenční a nelineární analýzy byly použity ve dvou případech. Prvním z nich bylo využití v léčbě u pacientů léčených hybridním způsobem pro fibrilaci síní, kdy pacienti podstupují nejprve kardiochirurgický zákrok, na který v odstupu času navazuje elektrofyziologický výkon (studie 1). Cílem bylo odhadnout vliv ablace gangliových plexů na autonomní nervový systém. Ve druhém případě jsme se zaměřili na predikci předoperačních parametrů získaných z analýzy variability srdeční frekvence, které by mohly mít spojitost s výskytem pooperační fibrilace v časném stádiu po kardiochirurgickém zákroku (studie 2).

Metodika: Studie 1: Do studie byly zahrnuti pacienti s paroxysmální, perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilací síní. Všichni zařazení pacienti podstoupili elektrofyziologické vyšetření s následnou ablací. Všem pacientům se nahrával 5minutový záznam EKG před začátkem a na konci vyšetření. Pacienti byli rozděleni do třech skupin. Hybridní skupinu tvořili pacienti s perzistentní a dlouhodobě perzistentní formou fibrilace síní, kteří byli indikováni ke dvoufázové hybridní ablací. V odstupu po kardiochirurgickém zákroku jim během elektrofyziologického vyšetření kromě jiných ablací byly ablovány i oblasti, kde se vyskytují gangliové plexy. GP skupinu tvořili pacienti s paroxysmální nebo perzistentní fibrilací síní, kterým byla provedena klasická izolace plicních žil a poté jim byly ablovány gangliové plexy. Poslední PVI skupinu tvořili pacienti, kteří podstoupili pouze izolaci plicních žil. Bě-

hem výkonu se sledovalo, zda se objeví vagové reakce během ablací. Nahraná EKG od těchto pacientů byla vyhodnocována off-line pomocí nástrojů k získání parametrů analýzy variability srdeční frekvence.

Studie 2: Do studie byly zařazeni pacienti, kteří byli indikováni ke klasickému kardiochirurgickému zákroku (k aortokoronárnímu bypassu či chlopenní operaci) a v předchozí anamnéze se u nich nevyskytla fibrilace síní. Každému bylo nahráván 2hodinový záznam EKG den před výkonem. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle toho, zda se u nich pooperační fibrilace vyskytla (FiS skupina) či nevyskytla (No-FiS skupina). Cílem bylo nalezení předoperačních parametrů v analýze variability srdeční frekvence, které by mohly predikovat vznik pooperační fibrilace síní.

Výsledky: Studie 1: Do studie bylo zahrnuto 67 pacientů - 19 do Hybridní skupiny, 27 do PVI skupiny a 21 do GP skupiny. U Hybridní skupiny bylo docíleno kompletního boxu u 18 z 19 pacientů. U PVI skupiny bylo dosaženo izolace všech 4 žil u 26 z 27 pacientů. V GP skupině bylo docíleno izolace všech 4 plicních žil u všech pacientů. U Hybridní a GP skupiny byly ablovány gangliové plexy. Pozitivní vagová odpověď nebyla pozorována u žádného pacienta v Hybridní skupině, ale byla pozorována u 15 (56 %) pacientů v PVI skupině a u 13 (62 %) pacientů v GP skupině. Tepová frekvence před začátkem výkonu byla nižší ve všech skupinách v porovnání s tepovou frekvencí na konci výkonu. Statisticky významný nárůst byl jen v PVI skupině (před výkonem $68,1 \pm 10,8$ tepů/min a po výkonu $79,7 \pm 14,2$ tepů/min, $p = 0,002$). Ve frekvenční analýze byly analyzovány parametry v nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenčním (HF) pásmu. Statisticky významná změna nebyla pozorována v LF/HF poměru v Hybridní skupině, ale byl pozorován statisticky významný pokles v PVI a GP skupině (PVI skupina před výkonem $1,7 \pm 1,5$ a po výkonu $0,7 \pm 0,6$, $p < 0,001$, GP skupina před výkonem $2,5 \pm 2,3$ a po výkonu $1,5 \pm 1,8$, $p = 0,024$).

Studie 2: Do studie bylo zahrnuto 255 pacientů, ale HRV analýza byla

možná jenom u 221 pacientů. U 83 (37,5 %) se vyskytla pooperační fibrilace síní. Ze základních charakteristik byl statisticky významný věk pacientů (FiS skupina $69,6 \pm 8,7$ let vs. NoFiS skupina $63,1 \pm 10,5$ let, $p < 0,001$). Prodělaný infarkt myokardu zvyšuje dvojnásobně šanci, že se u pacienta vyskytne pooperační fibrilace síní. Absolutní výkon v nízkofrekvenčním pásmu byl statisticky významně nižší ve skupině s výskytem pooperační fibrilace síní. Z nelineárních parametrů jako statisticky významné vyšly SD2, Slope index a D2.

Závěr: Studie 1: Vzhledem k tomu, že vagové odpovědi byly pozorovány v PVI a GP skupině, dá se usuzovat, že antrální izolace plicních žil (i bez cílené ablace gangliových plexů) je spojená s částečným poškozením gangliových plexů. Dále cílená ablace gangliových plexů nemá žádný efekt na měřené HRV parametry u Hybridní skupiny. Zřejmě dochází k předchozímu poškození gangliových plexů během torakoskopické ablace.

Studie 2: V souladu s předchozími výzkumy i v naší skupině bylo prokázáno, že vyšší věk a prodělaný infarkt myokardu je spojen s vyšším rizikem výskytu pooperační fibrilace síní. Z analýzy variability srdeční frekvence byly získány statisticky významné parametry v každé zkoumané oblasti (časové, frekvenční i nelineární). Tyto výsledky by měly být validovány v dalších studiích.

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation is most common sustained cardiac arrhythmia characterized by rapid, unorganized atrial electrical activation. Its incidence increases with age and comorbidities. The presence of AF has been demonstrated to be independently associated with increased morbidity and mortality. The treatment of AF remains challenging. The aim of the present work is to use the analysis of heart rate variability in prediction of AF occurrence, and during treatment procedures of AF for better understanding of physiology of AF. Results of time-, frequency- and non-linear analyses were used in two present studies.

The first study was study of patients undergoing hybrid ablation of atrial fibrillation. Hybrid ablation consists of surgical epicardial thoracoscopic procedure, followed by electrophysiological catheter ablation. The second part is done 1-3 months after the surgical part. The aim was to establish the coincidental damage of ganglionated plex during the first, surgical procedure, using the analysis of heart rate variability during the electrophysiological procedure.

The aim of the second study was the prediction of post-operative AF in patients undergoing open-chest cardiac surgery, using the pre-operative heart rate variability analysis.

Methods: Study 1: Patients with paroxysmal, persistent or long-standing persistent AF were enrolled. Three groups of patients were studied. 1) HYBRID group: patients (persistent or LSPe AF) referred to hybrid ablation. The patients underwent thoracoscopic epicardial AF ablation as the first step of the hybrid procedure, followed by percutaneous, endocardial EP procedure and catheter ablation 1-3 months later on. As part of the second procedure, ablation of ganglionated plexi was done. 2) GP group: patients (paroxysmal or persistent AF), referred for percutaneous catheter ablation. The procedure consisted of

pulmonary vein isolation and the ablation of ganglionated plexi. The ablation of ganglionated plexi was done in similar manner as in the hybrid Group. 3) PVI group. Patients (paroxysmal or persistent AF), referred for catheter ablation. During the procedure, only pulmonary vein isolation was done, without ablation of ganglionated plexi. In all three groups, 5 min ECG was recorded before and at the end of EP study. HR variability, and frequency analysis (high frequency band, low frequency band) were done.

Study 2: Study 2: Patients indicated for planned cardiac surgery due to coronary artery disease, or valve disease, without a history of atrial fibrillation were enrolled in the study. Two hours long ECG recordings were performed in all of them one day before the surgery. Based on the occurrence of postoperative AF, patients were divided in two groups: patients with postoperative AF (AF group) and without postoperative AF (NoAF group). The goal was to find preoperative measure in heart rate variability associated with postoperative AF occurrence, i.e. a parameter that could predict postoperative AF.

Results: Study 1: Sixty-seven patients were enrolled, 19 in the Hybrid group, 27 in the PVI group and 21 in the GP group. Ganglionated plex were ablated in the Hybrid and GP group. A positive vagal response was not present in any patient in the Hybrid group. However, it was present in 15(56%) patients in the PVI group, and 13(62%) patients in the GP group. Heart rate after the procedure increased significantly (as compared to the heart rate before the procedure) only in the PVI group (before 68.1 ± 10.8 beats/min and after 79.7 ± 14.2 beats/min, $p = 0.002$). The increase in heart rate was in GP group but it was non-significant. In Hybrid group was the smallest increase and non-significant. Regarding frequency analysis, significant decrease in LF/HF ratio was present in the PVI and in the GP group (PVI group before 1.7 ± 1.5 and 0.7 ± 0.6 , $p < 0.001$, GP group before 2.5 ± 2.3 and after 1.5 ± 1.8 , $p = 0.024$). In contrast, no change in LF/HF ratio

was present in the Hybrid group.

Study 2: Two hundred and fifty-five patients were enrolled; the analysis was available in 220 of them (the remaining 35 were not analyzed because of insufficient quality of ECG recordings). Postoperative AF occurred in 83(37,5%) patients (AF group). Regarding clinical parameters, variables that were demonstrated to be associated with increased risk of post-operative AF were increasing age (odds ratio 1,051), and the history of myocardial infarction (odds ratio 2,093). With regard to the heart rate variability analysis, parameters that were found to be associated with increased risk of AF were the absolute power in the low frequency band, and with less extend, some of the non-linear parameters (Slope index, SD2 or D2).

Conclusion: Study 1: Since vagal response were observed in the Hybrid and PVI groups, the antral isolation of the pulmonary veins (even without targeted ablation of the ganglionated plexi) is associated with at least partial damage of the ganglionated plexi. Then, the targeted ablation of the ganglionated plexi had no effect on HRV parameters. It might be present by previous damage of the ganglionated plexi during the epicardial surgical procedure.

Study 2: In accordance with previous studies, older age and history of myocardial infarction is associated with higher risk of postoperative AF. However, selected parameters of heart rate variability were useful in the prediction of postoperative AF, and should be validated in further studies.

Obsah

Abstrakt	6
Abstract	9
Seznam použitých zkratk	14
Úvod	16
1 Teoretická část	17
1.1 Fibrilace síní	17
1.1.1 Patofyziologie	19
1.1.2 Možnosti léčby	20
1.1.3 Pooperační fibrilace síní u kardiologických pacientů	28
1.2 Variabilita srdeční frekvence	30
1.2.1 Autonomní nervový systém	30
1.2.2 Analýza variability srdeční frekvence	32
2 Praktická část	48
2.1 Pacienti léčení hybridním přístupem	48
2.1.1 Metodika	49
2.1.2 Výsledky	59
2.1.3 Diskuze	64
2.1.4 Závěr	69
2.1.5 Limitace studie	69
2.2 Studie APOFIS	71
2.2.1 Metodika	71
2.2.2 Vytvořený program	73
2.2.3 Výsledky	79
2.2.4 Diskuze	86
2.3 Spektrální analýza síňové složky signálu	90

2.3.1	Pacienti a metodika	90
2.3.2	Výsledky	95
2.3.3	Diskuze	95
	Závěr	99
	Seznam použité literatury	102
	Seznam obrázků	116
	Seznam tabulek	118
	A Přílohy	119

Seznam použitých zkratek

- ACT - aktivovaný srážecí čas (z anglického Activated Clotting Time)
- ANS - autonomní nervový systém
- ApEn - přibližná entropie (z anglického Approximate Entropy)
- AR model - autoregresní model
- AVNRT - atrioventrikulární nodální reentry tachykardie
- AV uzel - atrioventrikulární uzel
- CS - koronární sinus
- CSV - Comma-separated values - hodnoty oddělené čárkami
- CTI - kavotrikuspidální isthmus
- DFT - diskrétní Fourierova transformace
- EDR - dechová frekvence odvozená z elektrokardiogramu (z anglického electrocardiogram derived respiration)
- EF - ejekční frakce
- EFV - elektrofyzilogický výkon
- EKG - elektrokardiogram
- FFT - rychlá Fourierova transformace (z anglického Fast Fourier transform)
- FS - fibrilace síní
- GI - Guzikův index
- GP - gangliové plexy
- HF - vysokofrekvenční (z anglického High Frequency)
- HRV - variabilita srdeční frekvence (z anglického Heart Rate Variability)
- ICHS - ischemická choroba srdeční
- LA - levá síň (z anglického Left Atrium)
- LF - nízkofrekvenční (z anglického Low Frequency)
- LIPV - levá dolní plicní žíla (z anglického Left Inferior Pulmonary Vein)
- LSPV - levá horní plicní žíla (z anglického Left Superior Pulmonary Vein)

MI - mitrální isthmus

MSE - víceúrovňová entropie (z anglického Multiscale Entropy)

NYHA - New York Heart Association, klasifikace dušnosti

PI - Portův index

PoAF - pooperační fibrilace síní

PV - plicní žíly (z anglického Pulmonary Vein)

RF - radiofrekvenční

RIPV - pravá dolní plicní žíla (z anglického Right Inferior Pulmonary Vein)

RSPV - pravá horní plicní žíla (z anglického Right Superior Pulmonary Vein)

SA uzel - sinoatriální uzel

SampEn - Vzorková entropie (z anglického Sample Entropy)

SD - směrodatná odchylka (z anglického Standard Deviation)

SI - Slope index

SR - sinusový rytmus

SVC - horní dutá žíla (Superior Vena Cava)

TF - tepová frekvence

VLf - velmi nízké (z anglického Very Low Frequency)

VR - vagová odpověď (z anglického Vagal Reponse)

Úvod

Fibrilace síní patří v klinické praxi k nejběžněji se vyskytující arytmií. Přestože v poslední době se výrazně rozvíjí metody léčby této nemoci, výsledky stále zůstávají neuspokojivé. Najít způsob, jak vyléčit pacienty s fibrilací síní, stále zůstává výzvou různých výzkumů.

O problematice fibrilace síní bylo již napsáno tisíce prací. I tato práce se v úvodu zabývá obecným přehledem léčby fibrilace síní a postupně přechází k využití spektrální analýzy v tomto oboru. Díky spektrální analýze se můžeme podívat na variabilitu srdeční frekvence z jiného úhlu pohledu, než je úplně běžný přístup léčby fibrilace síní v rutinní každodenní praxi.

Využití analýzy variability srdeční frekvence jsme použili ve dvou případech. Prvním z nich je hybridní léčba u pacientů s perzistující formou fibrilace síní, kdy pacienti nejprve podstupují kardiochirurgický zákrok, na který v odstupu času navazuje elektrofyzilogický výkon. Před a po elektrofyzilogickém výkonu jsme pacientům nahrávali elektrokardiogram (EKG) po dobu 5 min. Toto EKG jsme podrobili frekvenční analýze. Výsledky prokázaly, že u pacientů dochází k neúmyslnému poškození gangliových plexů během kardiochirurgického výkonu.

Druhou částí práce je analýza záznamů EKG nahraných u pacientů ve studii APOFIS. Jedná se o studii zaměřenou na výskyt pooperační fibrilace síní u pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci. Včasná identifikace pacientů ohrožených touto komplikací a jejich upravená léčba by mohla snížit výskyt této komplikace. Den před operačním výkonem jsme pacientům nahrávali EKG po dobu 2 hodin, které jsme následně analyzovali. Z výsledků vyplývá, že některé předoperační parametry by se daly využít k predikci pooperační fibrilace síní.

1. Teoretická část

1.1 Fibrilace síní

Fibrilace síní (FS) je jednou z nejčastěji se vyskytujících setrvalých arytmií. Jedná se supraventrikulární arytmií, která je charakteristická svojí rychlou a neorganizovanou aktivací srdečních síní. Fibrilaci síní můžeme rozdělit podle jejích forem do několika kategorií (viz tab. 1.1).

FS je arytmií, jejíž výskyt je úzce spjat s věkem pacienta. U osob nad 40 let je pravděpodobnost výskytu alespoň jednoho paroxysmu 26 % u mužů a 23 % u žen. Předpokládá se, že s rostoucím věkem pacienta je i zastoupení fibrotické tkáně v srdci větší, a proto je i výskyt FS u starších osob větší, ale přesné patofyziologické mechanismy dodnes objasněny nejsou. Mezi rizikové faktory patří obezita, hypertenze, vytrvalostní sporty či onemocnění štítné žlázy aj. Fibrilace síní dále zvyšuje mortalitu, morbiditu a riziko náhlé srdečné smrti. Perzistentní forma FS je spojená s vyšším výskytem tromboembolických příhod, srdečního selhání a úmrtí, než je tomu u paroxysmální FS.[1]

Mezi symptomy poukazující na přítomnost FS může být kromě palpitací také únava a snížená tolerance fyzické námahy, což může výrazně snížit kvalitu života. Je také dobré zmínit, že asymptomatická forma fibrilace síní může mít stejné nebo podobné riziko kardioembolizační příhody pro pacienta jako symptomatická forma.[1]

Tabulka 1.1: Definice fibrilace síní podle ustanovení odborných kardiologických společností. Tabulka převzata z [1]

Typ fibrilace	Popis
Epizoda FS	Epizoda FS je definována jako fibrilace síní dokumentovaná na povrchové EKG nebo intrakardiálním záznamu po dobu nejméně 30 s. Pokud je kratší než 30 s, musí být zaznamenána na povrchové EKG. Pro přítomnost po sobě jdoucích epizod je nutné mít zaznamenaný sinusový rytmus mezi jednotlivými epizodami.
Chronická FS	Definice chronické fibrilace síní jsou různé a tento výraz by neměl být užíván u populace podstupující ablací pro FS.
Časně perzistentní FS	Jako časně perzistentní fibrilace síní se užívá označení FS, která trvá více než 7 dní, ale méně než 3 měsíce.
Samostatná FS	Historický výraz, který může být v dnešní době matoucí a neměl by být užíván ve spojitosti s pacienty podstupujícími ablací pro FS
Dlouhodobě perzistentní FS	FS, která kontinuálně přetrvává po dobu delší než 12 měsíců.
Paroxysmální FS	Jedná se o FS, která je spontánně ukončena nebo terminována různým způsobem do 7 dnů od jejího vzniku.

pokračování na následující straně

pokračování tabulky z předchozí strany

Typ fibrilace	Popis
Permanentní FS	Permanentní FS je forma FS, která je akceptována pacientem i lékařem. Nebudou již učiněny další pokusy o nastolení sinusového rytmu. Termín permanentní FS představuje spíše terapeutický postoj ze strany pacienta a lékaře, než že by se jednalo o patofyziologickou vlastnost FS. Tento termín by neměl být užíván se strategií, kdy je snaha o kontrolu rytmu pomocí antiarytmických léků nebo ablace fibrilace síní.
Perzistentní FS	Perzistentní FS je definována jako fibrilace síní, která kontinuálně přetrvává po dobu delší než 7 dní.
Tichá FS	Tichá fibrilace síní je asymptomatická FS, která je objevena náhodným nálezem na EKG.

1.1.1 Patofyziologie

Patofyziologie fibrilace síní je velmi komplikovaná. Zahrnuje mnoho různých faktorů, ať už se jedná o tzv. trigger, spouštěče umožňující vznik FS, nebo vlastnosti substrátu, který je odpovědný za udržení FS. Další činitelé ovlivňují progresi onemocnění od paroxysmální formy k té perzistentní. Obecně se předpokládá, že určitý stupeň strukturální změny musí předcházet elektrické změně. Spouštěče mohou být místa se zvýšenou fokální aktivitou buněk. Typicky se tyto oblasti objevují v okolí ústí plicních žil. Bylo zjištěno, že vznik FS může být podpořen dysbalancí mezi sympatickou a parasympatickou aktivitou, která rovněž hraje svoji roli v udržení FS. Nicméně přesné mechanismy vzniku

a udržení fibrilace síní jsou v dnešní době ještě ne zcela pochopeny, což vede i k celkově ne zcela uspokojivé procentuální úspěšnosti léčby tohoto onemocnění.[1]

1.1.2 Možnosti léčby

Léčba fibrilace síní prošla v uplynulých desetiletích prudkým vývojem. Management pacientů s FS se skládá ze tří hlavních komponent: 1) antikoagulační léčby jako prevence cévní mozkové příhody, 2) strategie „rate control“ a 3) strategie „rhythm control“.[1] K dosažení stanovených cílů se využívá buďto farmakologická léčba, invazivní metody nebo spojení obou metod. Pro každý typ fibrilace síní se zdá vhodné využití jiného přístupu.

Vedle invazivního kardiokirurgického přístupu pomocí Cox-maze ablace je dnes běžně užívána v kardiokirurgii minimálně invazivní torakoskopická ablace, která má za cíl izolovat plicní žíly pomocí tzv. box léze na zadní stěně levé síně, na niž navazuje elektrofyziologický výkon. Z hlediska kardiokirurgické části u hybridní léčby je společným minimem vytvoření boxu na zadní stěně (tzn. vytvoření elektricky izolované oblasti levé síně), ale mohou být přidány i další aditiva jako je resekce Marshallova ligamenta či přidání lézí do pravé síně, aby byl výsledek co nejpodobnější maze proceduře. Prudký rozvoj zaznamenaly i metody elektrofyziologické. Více o jednotlivých přístupech bude uvedeno v následujících kapitolách.

Elektrofyziologický přístup

Elektrofyziologické vyšetření s následnou katetrizační ablací patří k nejrozšířenějším technikám užívaným pro léčbu fibrilace síní. Ablace pro fibrilaci síní patří v současné době k nejčastěji prováděným katetrizačním ablacím vůbec. Mnoho studií prokázalo, že ablace pro FS zlepšuje kvalitu života u pacientů se symptomatickou FS včetně těch se srdečním selháním. Ze studie CAMTAF vyplývá, že ablace pro FS je účinnou léčbou v nastolení sinusového rytmu u pacientů se srdečním

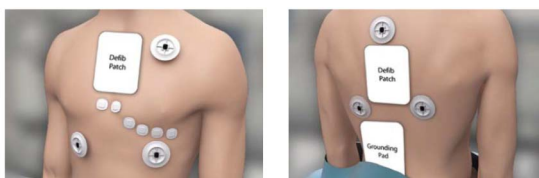
selháním, kdy může být zlepšena ejekční frakce (EF) těchto pacientů oproti pacientům léčeným pouze metodou kontroly tepu.[2] Další studií poukazující na katetrizační ablací jako vhodnou metodu léčby FS je studie CASTLE-AF. Pacienti s fibrilací síní, NYHA (New York Heart Association, klasifikace dušnosti) II, III nebo IV, ejekční frakcí 35 % a méně byli randomizováni do dvou skupin. První z nich byla referována ke katetrizační ablací a druhá byla léčena pouze léky. Po době sledování (medián byl 3 roky) bylo zjištěno, že pacienti, kteří podstoupili katetrizační ablací byli méně hospitalizováni a méně umírali ve spojitosti se zhoršujícím se srdečním selháním. Dalším zjištěním byla skutečnost, kdy 63 % pacientů po ablací mělo sinusový rytmus oproti 22 % pacientů v lékové skupině. Dále v ablační skupině byl nárůst EF o 8 %. U lékové skupiny nebyl pozorován žádný nárůst.[3]

Základním principem ablační léčby je eliminace triggerů či ovlivnění arytmogenního substrátu zodpovědného za FS. Bylo prokázáno, že v plicních žilách je umístěno velké množství fokusů zodpovědných za vznik paroxysmů fibrilace síní. Toto je důvod, proč je ablační léčba FS zaměřena na elektrickou izolaci ústí plicních žil.[4]

Katetrizační ablační léčba (popsán nejběžnější přístup, jednotlivé kroky se mohou lišit pracoviště od pracoviště) spočívá v zavedení katetrů perkutánně z tříselných žil. Typicky se využívá deseti-polární katetr zavedený do koronárního sinu, dále jsou provedeny dvě transeptální punkce pod kontrolou intrakardiálního ultrazvuku a rentgenu, které umožní přístup z pravé síně do levé. Do levé síně jsou zavedeny dva zavaděče (tzv. sheaty), kterými se zavádí diagnostický deseti-polární cirkulární katetr (tzv. lasso) a mapovací ablační čtyř-polární katetr. Poté, co jsou zavedeny veškeré katetry, dochází k mapování levé síně pomocí mapovacího katetru a systému Carto 3 (Biosense Webster), díky kterému jsme schopni vytvořit 3D elektroanatomickou mapu levé síně. Lze použít i jiné mapovací systémy, ale protože je u nás využíváno Carto 3, je zde popsána funkce tohoto přístroje. Carto funguje na základě následujícího principu. Na pacienta je umístěno šest

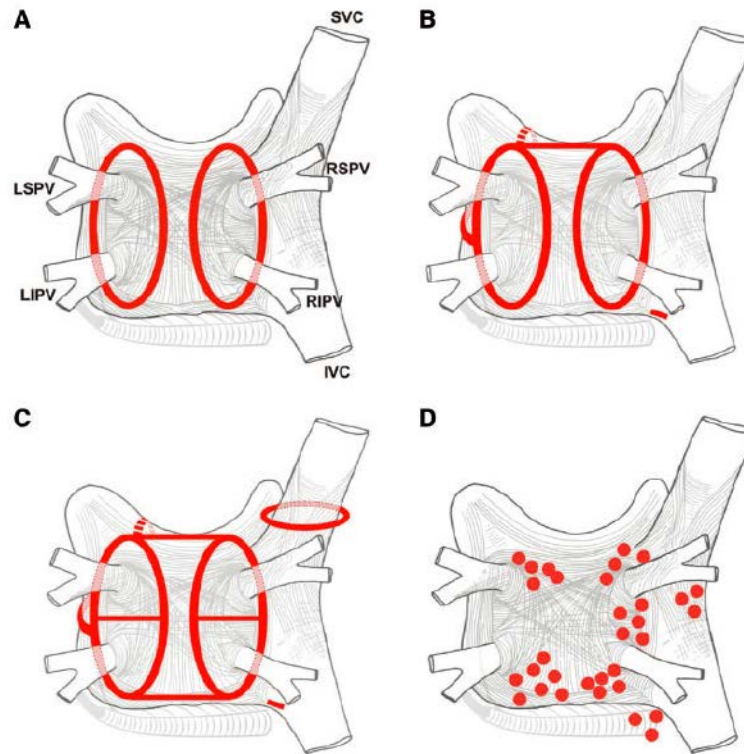
lokalizačních čidel (tzv. patch, viz. obrázek 1.1) - tři na hrudník a tři na záda. Pod operační stůl se umístí speciální trojúhelník, který vytváří slabé magnetické pole a je schopno lokalizovat připojené elektrody. Mapovací katetr umístěný uvnitř srdce pacienta je poté systémem schopen zobrazit díky vzájemné poloze lokalizačních čidel a katetru. Takto je možné zobrazovat nejen mapovací katetr ale také tzv. lasso nebo katetr zavedený do koronárního sinu a další. Lékař mapovacím katetrem pohybuje po síni a podle signálu určuje, kde by se měly nabírat body. Aby rekonstruovaná mapa byla co nejspolehlivější, je důležité, aby se katetr opravdu dotýkal stěny mapované dutiny. Toto je velmi obtížné někdy určit, proto v sobě některé druhy mapovacích katetrů mají speciální čidlo, které snímá velikost přítlaku. Lékař se při vytváření mapy orientuje pomocí intrakardiálního ultrazvuku a polohy katetru při zobrazování pomocí rentgenu. Mapovací systém zobrazuje jednotlivé body nabrané technikem a pomocí interpolace dopočítává povrch mezi nimi. Po vytvoření 3D mapy se vždy umístí lasso katetr do ústí jedné z plicních žil a pomocí ablačního katetru je prováděna cirkulární léze bod po bodu okolo tohoto ústí za cílem elektricky izolovat spouštěče FS z plicních žil od zbytku síně. Levé plicní žíly se izolují většinou jedním velkým kruhem obě dohromady, u pravých se vytváří dvě kruhové léze kolem každé plicní žíly zvlášť. Díky signálům na lasso katetru jsme schopni určit, zda je žíla opravdu elektricky izolovaná. Izolace se ověřuje tzv. vstupním a výstupním (entry a exit) blokem. Vstupní blok je patrný, pokud na lasso katetru již nevidíme síňový signál, výstupní blok je ověřen stimulací z pólů lasso katetru umístěného v ústí plicní žíly. Pokud stimulace nevyvolá stah síně, můžeme říci, že je prokázán výstupní blok. Nejčastěji využívanou energií při ablacii je radiofrekvenční energie. Díky tomu, že se využívají proplachové katetry, je energie dodávaná do tkáně mezi 20-35 W v závislosti na zvyklostech centra a operátora. Cílová teplota je 43°C.

V praxi se nejčastěji provádí samostatná izolace plicních žil (PV) u paroxysmální FS. Pokud pacient má již perzistentní formu fibri-



Obrázek 1.1: Umístění lokalizačních čidel na hrudník a záda pacienta (obrázek převzat <http://www.carto3.com/assets/pdf/Connection-of-Choice.pdf>)

lace síní, jsou ke standardní izolaci PV přidávány další aditivní ablace. K nim patří tzv. stropní linka vedoucí od pravé horní plicní žíly (RSPV) k levé horní plicní žíle (LSPV), spodní linka vedoucí od pravé dolní plicní žíly (RIPV) k levé dolní plicní žíle (LIPV). Pokud jsou provedeny obě tyto linky společně s izolací plicních žil, dosáhne se tzv. box léze, která vytvoří elektrickou izolaci zadní stěny levé síně. Dále běžně užívanou je linka na mitrálním isthmu (MI). Ta se buď provádí od zadní části mitrálního anulu k ústí LIPV. Ale v této části levé síně je velmi složité dosáhnout bidirekčního bloku, proto se v někdy přistupuje k linky vedoucí od přední části mitrálního anulu ke stropní linii mezi LSPV a RSPV. Pokud se v anamnéze pacienta vyskytuje záznam o flutteru síní, provádí se ještě linka přes kavotrikuspidální isthmus (CTI). Někdy bývá ještě izolována superior vena cava (SVC). V současné době probíhá i řada výzkumů zaměřených na tzv. rotory v substrátu levé síně, které pokud jsou eliminovány, vede to též k nastolení sinusového rytmu. Další oblastí, na kterou se zaměřují elektrofyziologové, jsou tzv. frakcionované potenciály, které jsou následně také ablovány (viz obrázek 1.2). Dalším doplňkem k izolaci plicních žil může být ablace gangliových plexů (GP). Místa, kde se nacházejí, se dají nalézt pomocí vysokofrekvenční stimulace, při níž se sleduje, zda dochází k vagové reakci. Tato stimulace je ale pro pacienta velmi nepříjemná a bolestivá. Nicméně oblasti gangliových plexů se vyskytují u jednotlivých pacientů v podobných lokalitách (více o GP dále v textu), proto je možné ablovat v těchto předem určených lokalitách. Výsledek ablací dle anatomické polohy je podobný jako výsledek ablací dle vysokofrekvenční stimulace.[5]

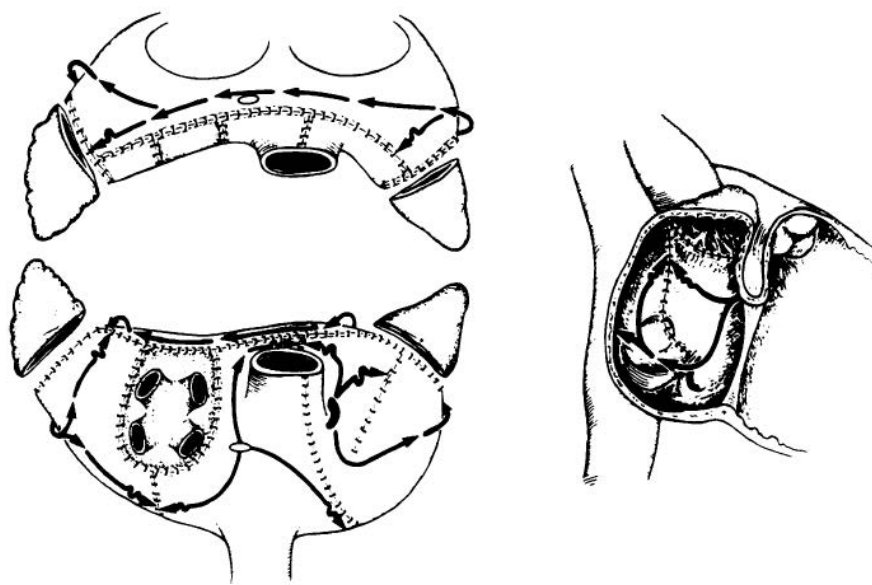


Obrázek 1.2: Nákresy jednotlivých ablačních lézí prováděných při ablacích pro FS. (A) Nejčastěji prováděná izolace pravostranných a levostranných plicních žil. (B) Běžně užívané další line - tzv. stropní linka spojující izolovanou RSPV a izolovanou LSPV. Linie přes MI a linka přes CTI. (C) K již zmíněným lézím může být ještě přidána spodní linka spojující LIPV a RIPV či linka izolující SVC. (D) Ukázka míst, kde mohou být ablace zacílené na tzv. rotory nebo frakcionované potenciály. Převzato z [1]

Při levosíňových zákrocích hrozí velké riziko vytvoření trombu na ablačním katetru, proto se podává heparin v menší dávce již před transeptální punkcí, který umožní naředění krve tak, aby se pravděpodobnost vytvoření trombu výrazně snížila. Po transeptální punkci se podává další dávka tak, aby hodnota aktivovaného srážecího času (ACT) byla nad 300 s. Hodnoty se měří zhruba každých 20 minut a podle vývoje ACT se dodávají další dávky heparinu.

Kardiochirurgický přístup

Kardiochirurgický výkon za účelem léčby fibrilace síní se (vyjma hybridního přístupu) téměř vždy provádí pouze u pacientů, kteří jsou indikováni na jiný kardiochirurgický zákrok. Kardiochirurgický přístup léčby fibrilace síní je založen na Cox-maze proceduře (viz obrázek 1.3), který představuje náročný výkon prováděný technikou incize a sutury. Tento výkon představený roku 1987 byl zaměřen na přerušení makroreentry okruhů, aby se zabránilo možnosti fibrilování síní. Původní Cox-maze procedura byla velmi náročná, proto se postupně i tato metoda vyvíjela, až na přelomu tisíciletí byla zjednodušena a místo incizí a sutury se léze provádějí pomocí ablací za užití kryoenergie či radiofrekvenční energie. Tak je možné její rozšíření na více pacientů.[1]



Obrázek 1.3: Lokalizace incizí při Maze-I proceduře. Levý dolní nákres je posteriorní pohled na obě síně. Levý horní nákres je pohled na síně, když jsou rozděleny v sagitální rovině a otočeny směrem vzhůru. Pravý nákres je pravý laterální pohled na síňové septum s odříznutou pravosíňovou volnou stěnou. Je nutné si povšimnout, že cílem bylo, aby při Maze-I proceduře impuls ze sinoatriálního (SA) uzlu se šířil pouze jedním směrem. Tato procedura měla zabránit makroreentry okruhům zodpovědným za FS, ale měla být ponechána možnost aktivace obou síní sinusovým impulsem. Převzato z [7]

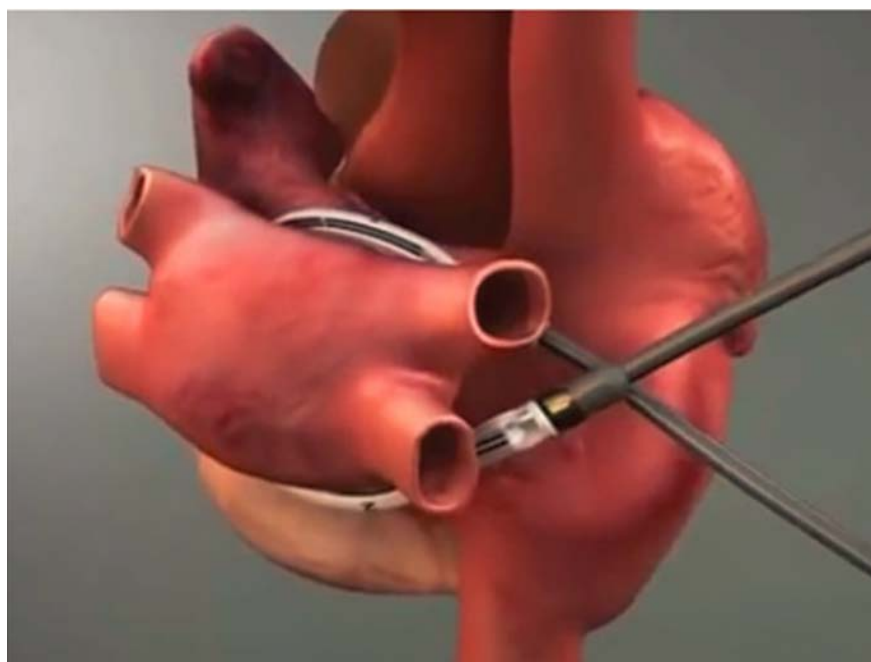
Avšak i přes vývoj v kardiochirurgickém přístupu k léčbě fibrilace síní zůstává operace na otevřeném srdci agresivní metodou a nehodí se proto pro všechny pacienty, kteří by tuto léčbu potřebovali.

Hybridní přístup

Pro pacienty s izolovanou fibrilací síní (pro ty, jež nemají strukturální postižení srdce a nejsou tedy indikováni k dalšímu kardiochirurgickému zákroku) byly vyvinuty jednodušší metody maze operace, které lze provádět na bijícím srdci pomocí minimálně invazivního přístupu. Jedná se o epikardiální ablaci prováděné v celkové anestezii bez nutnosti sternotomie z torakoskopických přístupů. Avšak ani úspěšnost léčby FS těmito metodami nebyly uspokojivé. Jak bylo shrnuto v přehledovém článku [6], sinusový rytmus v odstupu 6-12 měsíců po zákroku byl přítomen u 89 % (79 %-100 %) pacientů s paroxysmální FS a u 62 % (25 %-87 %) pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilací síní. Zejména úspěšnost pro perzistentní formu FS zůstávala nízká. Obecně se předpokládalo, že úspěšnost je daná nekomplexností epikardiálních lézí. Dále pak, že k nastolení a udržení sinusového rytmu (SR) by mohlo pomoci vytvoření dalších ablačních lézí (např. léze od mitrálního anulu ke stropní linii či k ústí LIPV), které není ale možné pomocí minimálně invazivního zákroku provést. Z tohoto důvodu byla vyvinuta tzv. hybridní léčba fibrilace síní, kdy pacient nejprve podstoupí kardiochirurgickou minimálně invazivní ablacii, na niž navazuje katetrizační elektrofyziologický výkon.[8]

Kardiochirurgický zákrok je prováděn torakoskopicky. V závislosti na použitém instrumentáriu (viz obrázek 1.4) se jedná o unilaterální nebo bilaterální přístup. Cílem ablaci je izolace plicních žil a vytvoření elektricky izolované oblasti na zadní stěně levé síně, tzn. vytvoření tzv. box léze. Mezi torakoskopickými výkony jsou rozdíly, ale vytvoření box léze je základním prvkem u všech přístupů. Následuje elektrofyziologický zákrok, jehož hlavním cílem je doplnění box léze a poté jednotlivá pracoviště provádějí různé dodatečné linie, ablaci gangliových

plexů v závislosti na zvyklostech a ablačních protokolech. Katetrizační výkon může být prováděn dvěma způsoby. Pokud je možnost zákrok provádět na tzv. hybridním sále, je možné katetrizační výkon provést ihned po kardiochirurgické operaci. Druhou možností je provést druhý výkon až v odstupu dní či měsíců. Elektrofyziologický výkon spočívá ve 3D mapování srdce za účelem ověření, zda bylo dosaženo kompletních lézí, tedy izolace všech 4 plicních žil a kompletní box léze. Následně se zpravidla dodělávají další ablační linie, typicky linie přes mitrální isthmus či linie přes kavotrikuspidální isthmus. Pokud je v průběhu výkonu přítomna pravidelná síňová arytmie, je snaha zjistit její původ a arytmii ablací terminovat. Stejně tak je snaha o eliminaci fokusů frekventních síňových extrasystol.



Obrázek 1.4: Ukázka ablačního instrumentária Cobra Fusion (Estech, an AtriCure Company, San Ramon, CA, USA) Schéma umístění ablační sondy kolem plicních žil. Převzato z [8]

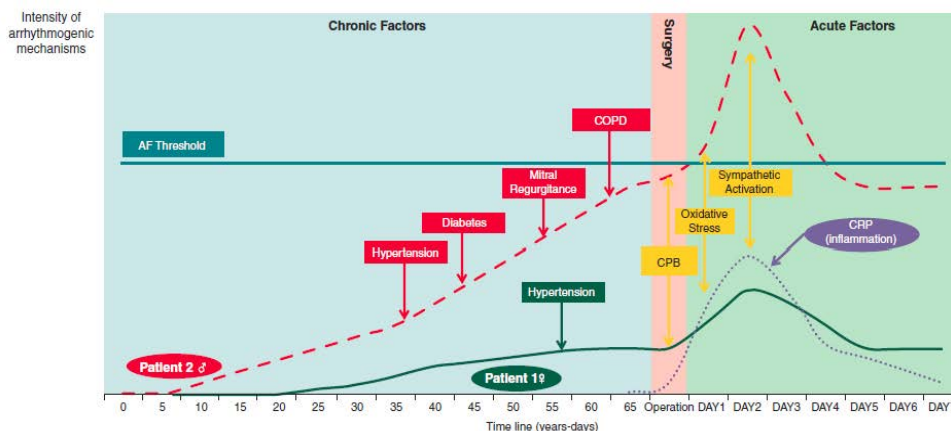
První výsledky uvádějící úspěšnost této metody vypadají velmi nadějně. Např. Gelsomino [9] ve své přehledové studii uvádí, že trvání SR po 1 roce od výkonu se pohybuje v rozmezí 85,7 % až 92 % v případech využívajících bipolární radiofrekvenční energii k ablacím a dále od

36,8 % do 88,9 % u těch, kteří využívají monopolární radiofrekvenční přístroje.

1.1.3 Pooperační fibrilace síní u kardiologických pacientů

Druhou skupinou, která byla předmětem naší analýzy, byli pacienti, kteří podstupují kardiologický zákrok a v anamnéze do té doby neměli záznam o fibrilaci síní. Pooperační fibrilace síní (PoAF) je často se vyskytující komplikací během prvních 6 dnů po kardiologickém zákroku, která prodlužuje dobu hospitalizace a ovlivňuje i následnou pooperační rekonvalescenci a prognózu pacienta. V závislosti na typu zákroku se vyskytuje až u 60% pacientů. Uvádí se, že výskyt je vyšší u pacientů podstupujících plastiku či náhradu chlopně než u těch, kterým je proveden aortokoronární bypass (CABG). Pacienti s PoAF mají zvýšené riziko mozkové mrtvice, hemodynamické nestability, delší doby hospitalizace či mortality než pacienti, u kterých se fibrilace síní po zákroku nevyskytne.[10] [11]

Přesný mechanismus vzniku PoAF nebyl ještě zcela objasněn. Všeobecně se předpokládá, že se jedná o souhru jednotlivých faktorů, které lze rozdělit na ty akutní (spojené přímo s daným výkonem – aktivace zánětlivého komplementu) a na chronické, jež jsou spojené s remodelací a stárnutím srdce. Jedním z důležitých činitelů je věk pacienta. Jak srdeční sval stárne, objevuje se i více fibrotické tkáně v síních, tím se zpomaluje vedení vzruchu a sklon k PoAF je vyšší. Kromě spousty dalších faktorů ovlivňujících vznik PoAF hraje také aktivace sympatiku svoji roli. Studie pooperační variability srdeční frekvence ukázaly na zvýšení parametrů v časové a frekvenční oblasti v porovnání s předoperačními hodnotami. Nicméně není zcela jasné, zda tyto změny jsou spojeny se zvýšenou aktivitou sympatiku nebo naopak ztrátou vagálního tonu. Pro lepší představu je zde uveden obrázek 1.5, kde jsou uvedeny další rizikové faktory vzniku PoAF.[11]



Obrázek 1.5: Časový průběh vývoje substrátu a faktory související s chirurgickým zákrokem při výskytu fibrilace síní. Časový průběh pro-arytmických mechanismů je zobrazen u dvou hypotetických pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci. Jak chronické, tak akutní faktory související s operací v den 0 jsou uvedeny. Když intenzita pro-arytmických faktorů dosáhne určité prahové hodnoty, dojde k fibrilaci síní. Pacient 1 nemá žádnou kardiovaskulární anamnézu, pouze hypertenzi (zeleně) ve věku 57 let. Pacient 2 má již hypertenzi (červeně) v mladším věku, následuje diabetes (červeně), mitrální regurgitace (červená barva) a chronická obstrukční plicní nemoc (COPD, červená) ve vyšším věku. Oba pacienti nemají v anamnéze AF a podstupují kardiochirurgickou operaci, kdy je proveden koronární arteriální bypass ve stejném věku. U pacienta 2 se ale substrát pro AF vyvíjel již v důsledku uvedených kardiovaskulárních onemocnění. U obou pacientů se objevují akutní faktory související s chirurgickou operací – koronární bypass (CPB, žlutě označen), zánět (CRP, fialově označen), aktivace sympatiku (žlutě), oxidační stress (žlutě označen). U pacienta 2 se objeví fibrilace síní, protože dochází k překročení prahové hodnoty, zatímco pacient 1 si udrží sinusový rytmus. Převzato z [11]

1.2 Variabilita srdeční frekvence

Variabilitou srdeční frekvence (HRV, z angl. Heart Rate Variability) se myslí časová variace po sobě jdoucích stahů srdce vyjádřená jako časová řada RR intervalů. Předpokládá se, že v HRV je uložena informace o rychlých reakcích organismu na nepředvídatelné podněty. HRV tvoří užitečný signál pro hodnocení stavu autonomního nervového systému (ANS).[12]

HRV se využívá při odhadu rizika srdeční smrti, své využití má i v léčbě srdečního selhání, při modelování kardiovaskulární regulační dynamiky a v mnohých jiných aplikacích. V našem případě jsme použili HRV analýzu k odhadu vlivu ablace gangliových plexů na ANS. Snížená variabilita srdeční frekvence je spojená s horší prognózou u širokého spektra onemocnění, zatímco periodické změny v RR intervalech jsou často projevem zdraví.[13]

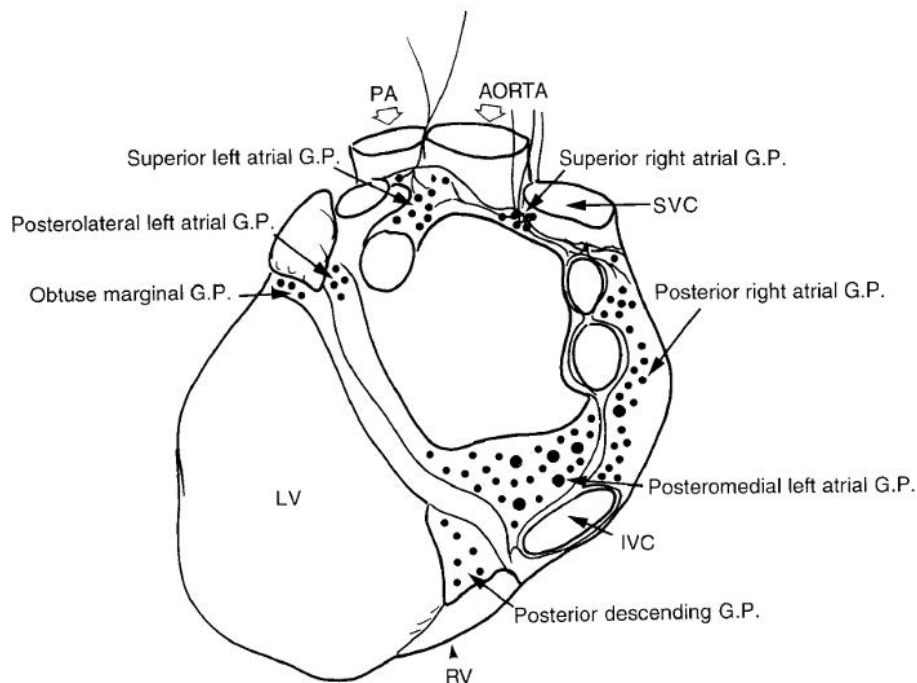
V dnešní době je prokázáno, že rytmické změny v tepové frekvenci v daném okamžiku odrážejí interakci mezi parasympatickými nervovými vlákny (jejich aktivace snižuje tepovou frekvenci), sympatickými nervovými vlákny (jejich aktivace naopak zvyšuje tepovou frekvenci), mechanickými a dalšími faktory v pacemakerových buňkách, jež jsou obvykle umístěny v sinoatriálním uzlu.[13]

1.2.1 Autonomní nervový systém

Za normálních okolností srdeční vzruch vzniká v sinoatriálním (SA) uzlu, který tvoří srdeční pacemaker. Depolarizace se dále šíří na obě síně až k atrioventrikulárnímu (AV) uzlu a dále Hisovým svazkem a Tawarovými raménky k Purkyňovým vláknům, ze kterých se podráždění dostává na myokard komor.[14]

Ačkoliv srdce tepe autonomně, jeho činnost podléhá mnoha regulačním vlivům. Zejména podléhá činnosti autonomního nervového systému. ANS může být rozdělen na vnější a vnitřní. Vnější část je tvořena sympatickými a parasympatickými částmi a zahrnuje neurony v mozku

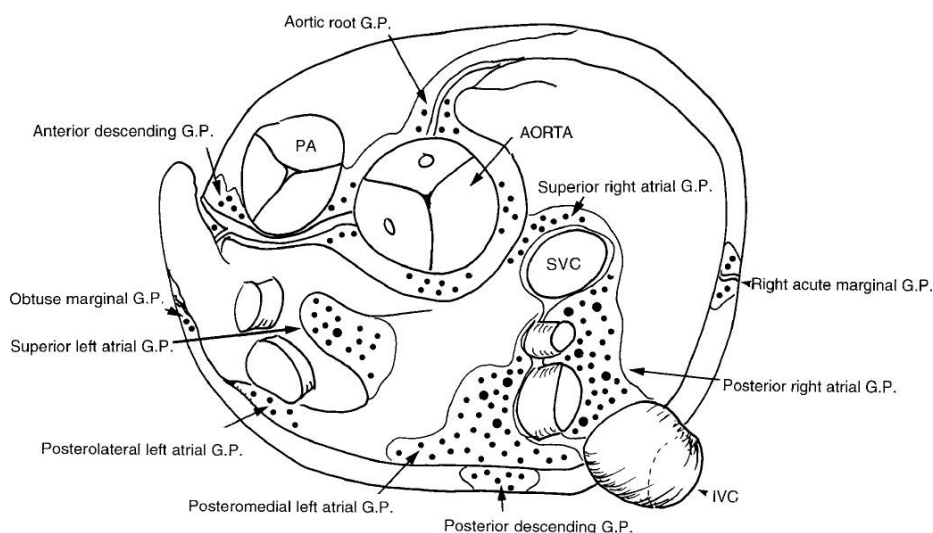
a míše a dále nervy směřující k srdci. Vnitřní část ANS je tvořena tisíci neurony a nervy umístěnými v gangliových plexech (GP). Existuje pět hlavních síňových gangliových plexů v anglické literatuře označovaných jako: 1) superior right atrial GP, 2) superior left atrial GP, 3) posterior right atrial GP, 4) posteromedial left GP a 5) posterolateral left atrial GP (viz obrázky 1.6 a 1.7). Dále existuje také pět gangliových plexů umístěných v tuku bazí srdečních komor v anglické literatuře označovaných jako: 1) aortic root GP, 2) anterior descending GP, 3) posterior descending GP, 4) right acute marginal GP, 5) obtuse marginal ganglionated plexus.[1] [15]



Obrázek 1.6: Nákres lidského srdce z posteriorního pohledu s umístěním gangliových plexů. SVC - superior vena cava, IVC - inferior vena cava, RV - pravá komora, LV - levá komora. Převzato z [15]

Vyšší aktivitou sympatického nervstva může být zvýšena frekvence tvorby podnětů v SA uzlu, rychlost vedení podráždění především v AV uzlu či síla srdečního stahu. Opačný vliv na tyto parametry má parasympatikus. Adrenalin zvyšuje tepovou frekvenci, zatímco acetylcholin ji snižuje.[14]

Stimulace sympatiku se objevuje jako odpověď na stres, cvičení či



Obrázek 1.7: Nákres lidského srdce ze superiorního pohledu s umístěním gangliových plexů. Převzato z [15]

některé srdeční choroby. Má za následek nárůst srdeční frekvence, zatímco snížení srdeční frekvence je odpověď na aktivaci parasymptiku v důsledku např. spánku či příjmu potravy.[12]

1.2.2 Analýza variability srdeční frekvence

Analýza variability srdeční frekvence je dnes běžně užívanou metodou pro hodnocení autonomního nervového systému v kardiologii. Měření HRV je jednoduchá neinvazivní metoda, která je dobře reprodukovatelná, pokud je prováděna za standardizovaných podmínek.

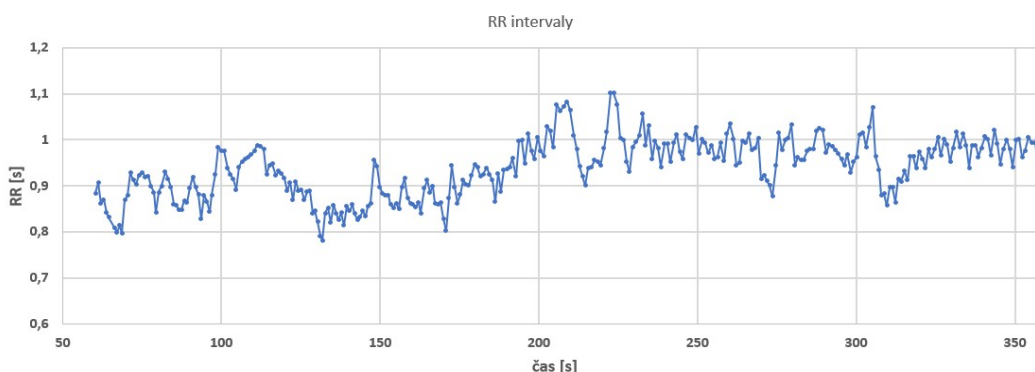
Měření HRV má dlouholetou tradici. Již v roce 1915 Hans Eppinger navrhl, že by analýza variability srdeční frekvence mohla poukazovat na vliv autonomního nervového systému. Do klinické praxe se analýza HRV dostala v 60. letech 20. století až díky práci zabývající se variabilitou plodů před porodem, kterou zveřejnili Hon a Lee. Poté následoval i díky novým technologiím značný nárůst využití variability srdeční frekvence při zkoumání různých patologických stavů, ať už se jedná o osoby s diabetem či infarktem myokardu.[16]

Z hlediska analýzy variability srdeční frekvence existuje dnes několik přístupů. Měření v časové oblasti, jež je na výpočet snazší, ale

poskytuje méně detailní informace. Oproti tomu výsledky z náročnější frekvenční analýzy přinášejí informací více. Dalším přístupem je využití nelineárních metod.[13]

Časová oblast

Výpočty v časové oblasti patří k nejjednodušším a nejintuitivnějším metodám HRV analýzy. Parametry se získávají z kontinuální nahrávky EKG, ze které jsou příslušným algoritmem detekovány jednotlivé QRS komplexy a k další analýze jsou používány vzdálenosti mezi nimi, tzv. RR intervaly (viz obrázek 1.8). K výpočtům jsou využívány pouze normální QRS komplexy (tzn. pouze ty představující normální elektrické vedení – depolarizace při nich vychází z SA uzlu a do komor se dostávají přes AV uzel, tj. eliminují se komorové extrasystoly). Všechny abnormální stahy jsou z analýzy vyloučeny (síňové nebo komorové arytmie).[13] Mezi parametry časové oblasti patří průměrná hodnota RR intervalů, průměrná tepová frekvence, směrodatná odchylka RR intervalů (SDNN), druhá mocnina součtu čtverců rozdílu RR intervalů (RMSSD), počet po sobě jdoucích RR intervalů, které se od sebe liší o více než 50 ms (NN50) a procentuální zastoupení NN50 v celkovém počtu RR intervalů (pNN50). Podrobné popisy s jednotkami jsou uvedeny v tabulce 1.2.



Obrázek 1.8: Jednotlivé RR intervaly získané ze záznamu EKG

Rovnice pro výpočty jsou uvedeny podle uživatelského manuálu k programu Kubios HRV verze 2.2 [17], ve kterém byla HRV ana-

lýza všech dat prováděna. Více o programu je uvedeno v textu dále. Směrodatná odchylka je definována jako:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2}, \quad (1.1)$$

kde \overline{RR} je průměrná hodnota RR intervalů, N je celkový počet po sobě jdoucích RR intervalů a RR_j značí j-tý RR interval. Parametr RMSSD, který představuje druhou mocninu součtu čtverců rozdílu RR intervalů je matematicky definován takto:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2} \quad (1.2)$$

Pro úplnost je ještě uveden výpočet parametru pNN50, který uvádí procentuální zastoupení po sobě jdoucích RR intervalů, které se od sebe liší o více než 50 ms (NN50):

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \cdot 100\% \quad (1.3)$$

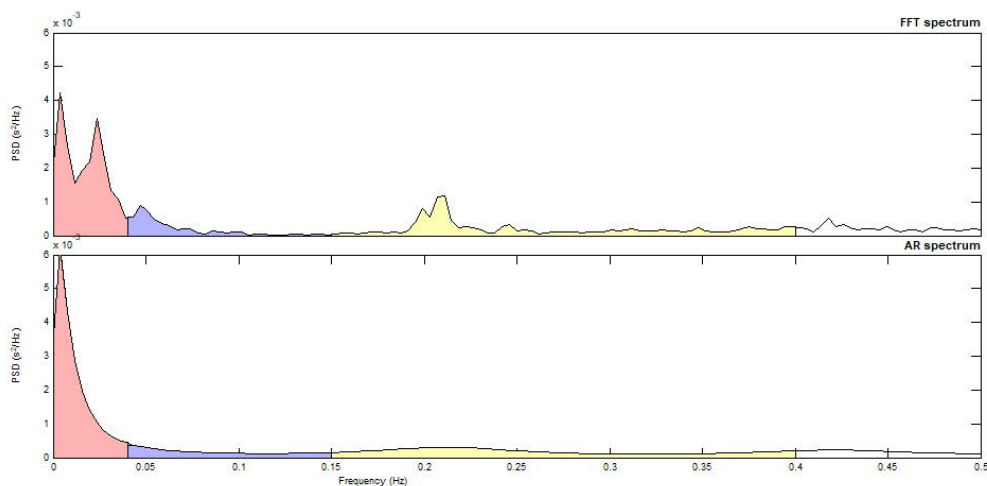
Mezi parametry v časové oblasti můžeme zařadit i parametry získané z histogramu RR intervalů pomocí geometrické metody. Patří sem tzv. „Triangular index“, který je získán jako integrál histogramu RR dělený výškou histogramu, která je závislá na zvolené šířce intervalů (tříd). Obvykle se doporučuje použít šířku intervalu 1/128 s. Dalším geometrickým parametrem je TINN, který představuje šířku základny histogramu RR intervalů získanou pomocí trojúhelníkové interpolace.

Frekvenční oblast

Parametry v časové oblasti jsou na výpočet jednodušší, ale neposkytují informaci o aktivitě sympatiku nebo parasympatiku. K tomuto účelu je využito frekvenční analýzy. Pro výpočet frekvenčního spektra je nutné mít signál rovnoměrně navzorkován, což neumožňují intervalové RR řady přímo, proto jsou nejprve rovnoměrně převzorkovány pomocí interpolace. V tomto případě se využívá kubický spline.[17]

Díky využití programu Kubios HRV jsou frekvenční spektra vypočítána buďto pomocí metody rychlé Fourierovy transformace (FFT - Fast Fourier Transform) nebo pomocí parametrických autoregresních (AR) modelů (viz obrázek 1.9). Výhodou FFT je snadná implementace, zatímco AR model umožňuje lepší rozlišení zejména u kratších řad. Nevýhodou AR modelu je určení řádu modelu. V literatuře je uváděno, že nejvhodnějším řádem pro výpočet spekter signálu HRV je 16.[18] [17]

Obecně se předpokládá, že aktivita sympatiku je spojená s nízkými frekvencemi (0,04 Hz až 0,15 Hz), zatímco aktivita parasympatiku se projevuje ve vyšších frekvencích (0,15 Hz až 0,4 Hz).



Obrázek 1.9: Spektrum získané pomocí FFT a AR modelu

Fourierova transformace je jedním z nejužívanějších nástrojů v aplikovaných vědách, zejména ve fyzice a ekonomii, ale své využití má i v medicíně.[19]

Každý periodický signál $f(t)$ může být reprezentován jako součet nekonečného počtu sinusových a kosinusových signálů, což může být vyjádřeno pomocí Fourierovy řady:

$$f(t) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(n\omega t) + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin(n\omega t), \quad (1.4)$$

kde t je nezávislá proměnná, která většinou reprezentuje čas, $\omega = 2\pi/T_p$ je označována jako první harmonická nebo základní úhlová frekvence

vztahující se k základní frekvenci f , kterou lze vypočítat podle vztahu $\omega = 2\pi f$, T_p je perioda opakování průběhu signálu, dále

$$a_0 = \frac{1}{T_p} \int_{-T_p/2}^{T_p/2} f(t) dt \quad (1.5)$$

je konstanta rovnající se průměru $f(t)$ za jednu periodu,

$$a_n = \frac{2}{T_p} \int_{-T_p/2}^{T_p/2} f(t) \cos(n\omega t) dt \quad (1.6)$$

a

$$b_n = \frac{2}{T_p} \int_{-T_p/2}^{T_p/2} f(t) \sin(n\omega t) dt \quad (1.7)$$

$n\omega$ se označuje jako n -tá harmonická základní frekvence ω . Nekonečná řada (viz rovnice 1.4) proto zahrnuje frekvenčně závislé sinusové a kosinusové signály s různými amplitudami a_n a b_n s harmonickou frekvencí $n\omega$. Zápis řady může být s výhodou zapsán pomocí exponenciálních funkcí:

$$f(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} d_n e^{jn\omega t}, \quad (1.8)$$

kde

$$d_n = \frac{1}{T_p} \int_{-T_p/2}^{T_p/2} f(t) e^{-jn\omega t} dt \quad (1.9)$$

je komplexní číslo. Komplexní a trigonometrická forma jsou spojeny vztahem:

$$|d_n| = (a_n^2 + b_n^2)^{1/2} \quad (1.10)$$

a

$$\phi_n = -\tan^{-1} \left(\frac{b_n}{a_n} \right), \quad (1.11)$$

kde ϕ_n je fázový úhel n -té harmonické. Každá harmonická signálu je charakterizována fázovým úhlem a amplitudou.

Přístup k Fourierově řadě musí být upraven, pokud se nejedná o periodický signál. Rovnice 1.9 pro neperiodický signál je změněna na:

$$d(\omega) = \frac{d\omega}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-j\omega t} dt \quad (1.12)$$

Obvykle je tento vzorec normalizován. Vydělením $d\omega/2\pi$ získáme:

$$\frac{d(\omega)}{d\omega/2\pi} = F(j\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-j\omega t} dt, \quad (1.13)$$

kde $F(j\omega)$ se označuje jako Fourierův integrál neboli Fourierova transformace. Pokud

$$F(j\omega) = \text{Re}(j\omega) + j\text{Im}(j\omega) = |F(j\omega)|e^{j\phi(\omega)}, \quad (1.14)$$

můžeme dále psát

$$|F(j\omega)| = \left[\text{Re}^2(j\omega) + \text{Im}^2(j\omega) \right]^{1/2}, \quad (1.15)$$

kde $|F(j\omega)|$ je označována jako amplitudová spektrální hustota. Fázový úhel $\phi(\omega)$ je poté vyjádřen vztahem:

$$\phi(\omega) = \tan^{-1} \left[\frac{\text{Im}(j\omega)}{\text{Re}(j\omega)} \right] \quad (1.16)$$

Zobrazíme-li $|F(j\omega)|$, resp. $|F(j\omega)|^2$ v závislosti na frekvenci, získáme amplitudové, resp. energetické spektrum.

Ve výpočetní technice se setkáváme se signály, které jsou již navzorkovány (digitální) a nejsou tedy spojité (analogové). Fourierova transformace je odvozena pro kontinuální data. Analogií pro navzorkované a většinou neperiodické signály je diskretní Fourierova transformace (DFT). Z praktického hlediska by DFT byla v běžné praxi náročná na výpočetní čas, proto byl vytvořen algoritmus rychlé Fourierovy transformace (FFT - Fast Fourier Transform). Tento algoritmus byl také využit tvůrci softwaru Kubios HRV k výpočtu spekter. Celý matematický aparát využívaný k získání spekter je předmětem mnoha knih a není cílem této práce jej popisovat. Pro základní představu je zde

uveden jen algoritmus základního výpočtu Fourierovy transformace. Celé odvození výpočtu Fourierovy transformace bylo převzato z [20].

Druhou metodou, kterou autoři Kubios HRV využili, byl odhad spektra pomocí autoregresivních modelů. Při tomto výpočtu se uvažuje, že digitalizovaný signál je modelován jako autoregresivní časová řada spolu s bílým šumem. Parametry modelu jsou získány vyřešením série lineárních rovnic získaných minimalizací střední hodnoty bílého šumu přes všechna data. Důležitou volbou výpočtu je určení řádu modelu. Pokud je řád příliš nízký, odhad výkonové hustoty by byl nadměrně hladký, takže některá lokální maxima ve spektru by byla nezřetelná. Na druhou stranu, pokud by řád byl příliš vysoký, mohla by se objevit falešná maxima.

V autoregresním modelu časové řady je aktuální hodnota řady $x(n)$ vyjádřena jako lineární funkce předchozích hodnot plus chyba $e(n)$:

$$x(n) = -a(1)x(n-1) - a(2)x(n-2) - \dots - a(k)x(n-k) - \dots - a(p)x(n-p) + e(n) \quad (1.17)$$

Výše uvedená rovnice obsahuje p předchozích hodnot a reprezentuje model řádu p . Rovnici lze takové vyjádřit kompaktnější formou:

$$x(n) = -\sum_{k=1}^p a(k)x(n-k) + e(n) = -\sum_{k=1}^p a(k)z^{-k}x(n) + e(n), \quad (1.18)$$

kde z^{-k} je operátor zpětného posunutí, který označuje zpoždění k vzorkovaných intervalů. Rovnici můžeme dále upravovat pomocí jednoduchých matematických operací:

$$x(n) + \sum_{k=1}^p a(k)z^{-k}x(n) = \left(1 + \sum_{k=1}^p a(k)z^{-k}\right)x(n) = e(n), \quad (1.19)$$

odtud:

$$x(n) = \frac{e(n)}{1 + \sum_{k=1}^p a(k)z^{-k}}, \quad (1.20)$$

z čehož lze získat poměr:

$$\frac{x(n)}{e(n)} = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^p a(k)z^{-k}} = H(z), \quad (1.21)$$

kde $H(z)$ lze nazvat z -transformací IIR digitálního filtru s koeficienty $a(k)$. Tento filtr lze nazvat autoregresivním (AR) filtrem. Z rovnice 1.21 lze považovat $x(n)$ jako výstupy tohoto filtru způsobené náhodnými vstupy $e(n)$. $e(n)$ představuje chybu mezi modelem predikovanou hodnotou a skutečnou hodnotou $x(n)$. Předpokládá se, že $e(n)$ má vlastnosti bílého šumu, např. Gaussova rozdělení hustoty pravděpodobnosti a rovnoměrné spektrum hustoty výkonu. Frekvenční vyjádření filtru $H(f)$ je získáno substitucí $z = e^{j\omega T}$, kde ω je úhlová frekvence a T je vzorkovací perioda. Vznikne nám tak rovnice:

$$H(f) = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^p a(k)e^{-jk\omega T}} \quad (1.22)$$

Dále je nutné získat výkonovou spektrální hustotu $P_x(f)$, která je spojená s výkonovou spektrální hustotou signálu bílého šumu $P_e(f)$, což je jeho rozptyl $\sigma_e^2(n)$:

$$P_x(f) = |H(f)|^2 P_e(f) = |H(f)|^2 \sigma_e^2(n) = \frac{\sigma_e^2(n)}{|1 + \sum_{k=1}^p a(k)e^{-jk\omega T}|^2} \quad (1.23)$$

Rozptyl bílého šumu je jeho střední hodnotou druhé mocniny, což představuje střední hodnotu druhé mocniny $e(n)$. Odtud mohou být vypočítány parametry modelu a $\sigma_e^2(n)$ může být odvozena z těchto parametrů. Díky tomu může být nalezeno spektrum hustoty výkonu. Celé odvození výpočtu bylo převzato z [20].

Nelineární analýza

Poincareho mapy (viz obr. 1.10) představují přístup převzatý z nelineární dynamiky, kdy je v grafu zobrazena povaha výkyvů RR intervalů. Každý RR interval je zobrazen jako funkce předchozího RR intervalu. Základní kvantitativní analýzou Poincareho mapy se dají získat tři indexy: směrodatná odchylka SD1, která je spojená s rychlou

variabilitou jednotlivých po sobě jdoucích RR intervalů, směrodatná odchylka $SD2$, která popisuje dlouhodobou variabilitu $RR(j)$. Z těchto dvou parametrů se dá určit poměr $SD1/SD2$, který popisuje jejich vzájemný vztah. Tato kvantitativní metoda analýzy je založena na principu různých časových účinků změn vagové a sympatické modulace srdeční frekvence. Z fyziologického hlediska parametr $SD1$ popisuje prudké změny v RR intervalech, protože vagový vliv na SA uzel je rychlejší, než je vliv sympatiku. Parametr $SD2$ je ovlivněn tonem sympatiku i parasympatiku. Poměr $SD1/SD2$ popisuje poměr mezi krátkodobou a dlouhodobou variací RR intervalů.[12] [21]

Běžným přístupem popisu grafu je vytvoření elipsy (jak je ukázáno na obrázku 1.10). Elipsa je orientována na linii identity, pro kterou platí:

$$RR_j = RR_{j+1} \quad (1.24)$$

Směrodatná odchylka bodů kolmých na osu identity $SD1$ je definována jako:

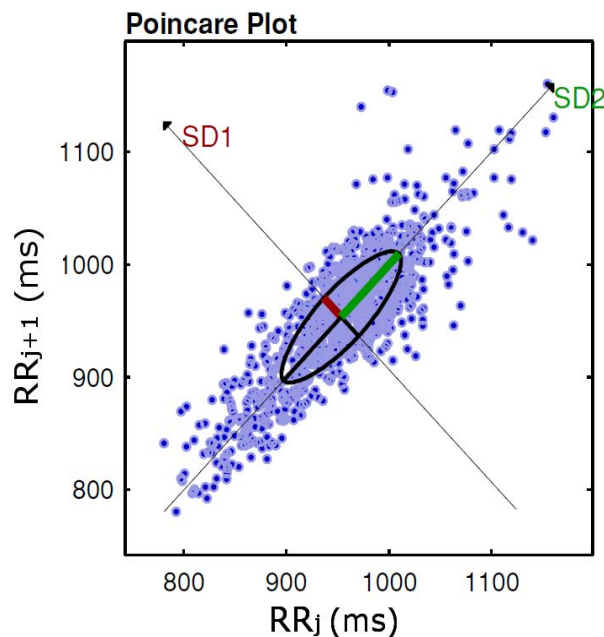
$$SD1^2 = \frac{1}{2}SDSD^2, \quad (1.25)$$

kde $SDSD$ vyjadřuje směrodatnou odchylku po sobě jdoucích rozdílů RR intervalů. Směrodatná odchylka bodů $SD2$, která je v ose identity je definována jako:

$$SD2^2 = 2SDNN^2 - \frac{1}{2}SDSD^2 \quad (1.26)$$

Z Poincareho map se dají získat i další parametry. Jedná se o Guzikův index (GI), Portův index (PI) nebo o tzv. Slope index (SI). Portův index je založen na popisu distribuce jednotlivých bodů nad a pod linií identity. Pro lepší pochopení je zde uveden obrázek 1.11, kde je popis jednotlivých bodů důležitých pro výpočty těchto indexů.[22] Portův index je dle [23] definován:

$$P\% = \frac{N(\Delta RR^-)}{N(\Delta RR \neq 0)} \cdot 100, \quad (1.27)$$



Obrázek 1.10: Poincareho mapa vytvořená programem Kubios HRV

kde $N\Delta RR^-$ udává počet bodů pod linií identity a $N(\Delta RR \neq 0)$ označuje počet bodů různých od nuly, to znamená mimo linii identity. Pokud je hodnota Portova indexu významně vyšší než 50 značí to, že ΔRR^- je vyšší než ΔRR^+ , což poukazuje na fakt, že bradykardizující běhy jsou kratší než ty tachykardizující.[23]

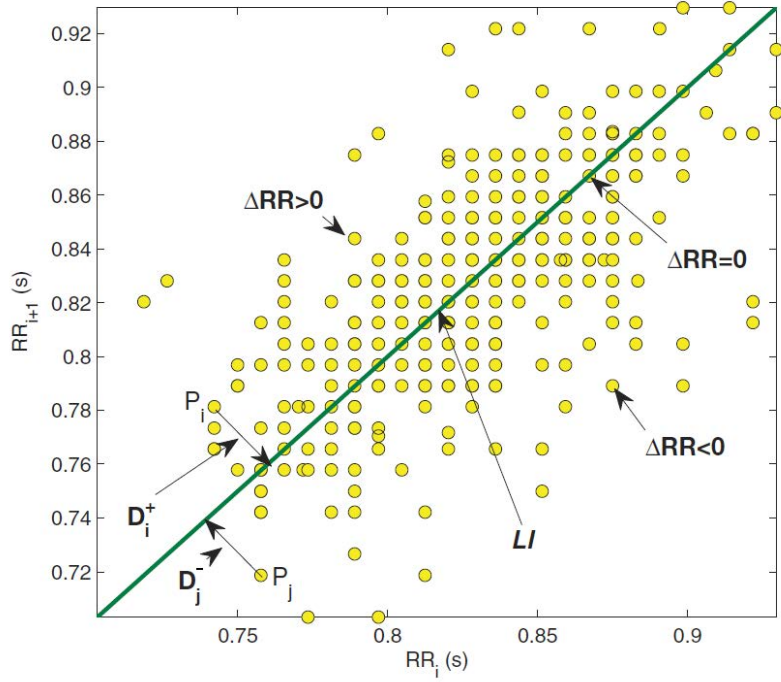
Dalším z indexů je Guzikův, k jehož definici je nutné vypočítat vzdálenost D_i jednotlivých bodů od linie identity. D_i^+ označuje vzdálenosti bodů nad linií identity a D_i^- jsou vzdálenosti bodů pod linií identity (viz obrázek 1.11). Jednotlivé vzdálenosti se vypočítají podle vzorce:

$$D_i = \frac{|RR_{i+1} - RR_i|}{\sqrt{2}} \quad (1.28)$$

Guzikův index (GI) je poté definován jako poměr vzdáleností bodů nad linií identity ku celkové vzdálenosti bodů všech bodů vyjma těch, které jsou přesně na linii identity:

$$GI = \frac{\sum_{i=1}^l D_i^+}{\sum_{i=1}^l D_i^+ + \sum_{i=1}^m D_i^-}, \quad (1.29)$$

kde l a m je počet bodů nad a pod linií identity.[22]



Obrázek 1.11: Vlastnosti bodů v Poincareho mapách, které se využívají pro výpočet Portova a Guzikova indexu. $P_i(RR_i, RR_{i+1})$ je i -tý bod grafu, $\Delta RR = RR_{i+1} - RR_i$, LI je linie identity a D_i je vzdálenost i -tého bodu od linie identity. Obrázek převzat z [22]

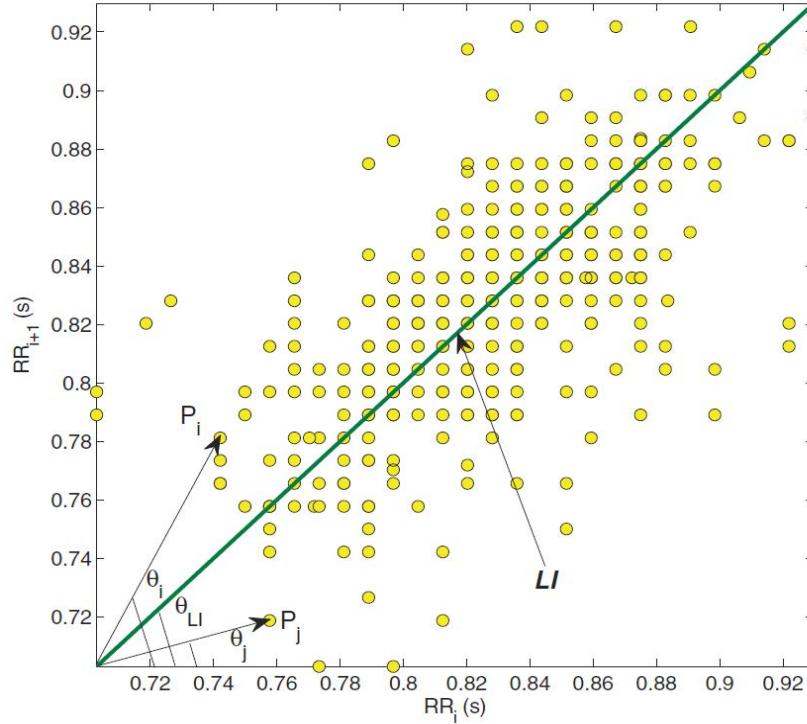
Z Poincareho mapy se dá ještě spočítat také tzv. Slope index, který nadefinoval Karmakar [22] pomocí fázového úhlu jednotlivých bodů v grafu (viz obrázek 1.12). Pro každý bod $P_i(RR_i, RR_{i+1})$ je fázový úhel θ_i definován jako:

$$\theta_i = \arctg\left(\frac{RR_{i+1}}{RR_i}\right) \quad (1.30)$$

Pro body nad linií identity je rozsah možných úhlů $\theta_i - 45^\circ < \theta_i \leq 90^\circ$, pro body pod linií identity platí $0 < \theta_i \leq 45^\circ$ a úhel pro body na linii identity je $\theta_{LI} = 45^\circ$. Fázový úhlový rozdíl pro body vzhledem k linii identity je definován takto:

$$R\theta_i = \theta_{LI} - \theta_i \quad (1.31)$$

Z výše uvedených vzorců se dá spočítat Slope index (SI), který je defi-



Obrázek 1.12: Vlastnosti bodů v Poincareho mapách, které se využívají pro výpočet tzv. Slope indexu (SI). $P_i(RR_1, RR_{i+1})$ je i -tý bod v grafu, LI je linie identity, θ_i a θ_j jsou fázové úhly bodů P_i a P_j a θ_{LI} je fázový úhel linie identity. Obrázek převzat z [22]

nován jako procento fázových úhlových rozdílů bodů nad linií identity vůči všem úhlovým rozdílům:

$$SI = \frac{\sum_{i=1}^l |R\theta_i|}{\sum_{i=1}^n |R\theta_i|} \cdot 100, \quad (1.32)$$

kde l představuje počet bodů nad linií identity a n je celkový počet bodů v Poincareho mapě vyjma těch na linii identity.[22]

Další metodou měření složitosti nebo zvláštnosti časových řad je korelační rozměr. Předpokládá se, že korelační rozměr poskytne informace o minimálním počtu dynamických proměnných pro modelování systému.[17]

Entropie se řadí také k nelineárním parametrům. Entropie v obecném významu je definována jako míra neuspořádanosti systému. Entropie v informační teorii vyjadřuje množství informace obsažené ve zprávě. Entropii lze získat dvěma hlavními způsoby. Prvním z nich je

odhad pravděpodobnosti výskytu části zprávy statistickým způsobem, z něhož je poté získána entropie. Zpráva s vysokou četností výskytu bude mít nízkou entropii, zatímco zpráva, která obsahuje informaci v běžném životě se často nevyskytující, bude mít vysokou entropii. V druhém případě lze k výpočtu entropie použít kompresi zprávy, díky níž dojde k odstranění nadbytečné informace se snahou ponechat pouze užitečnou informaci. Fyziologické signály obsahují různé nepravidelnosti a neuspořádanosti a díky této vlastnosti k jejich popisu lze použít i entropii.[24]

Záznam RR intervalů u zdravého člověka lze považovat za neuspořádaný signál s nerepetitivním charakterem. Entropie tohoto záznamu bude vysoká. Naproti tomu pacient, jehož záznam RR intervalů má nízkou variabilitu a bývá mnohem uspořádanější, proto i jeho entropie bude nízká. Entropii lze tedy použít jako měřítko variability srdeční frekvence. [24]

Kubios HRV umožňuje výpočet několika druhů entropie. První z nich je přibližná entropie (ApEn, z anglického Approximate Entropy), která představuje složitost a nepravidelnost signálu. Vysoké hodnoty ApEn značí vysokou nepravidelnost, zatímco nižší hodnoty poukazují na pravidelnější signál.[17]

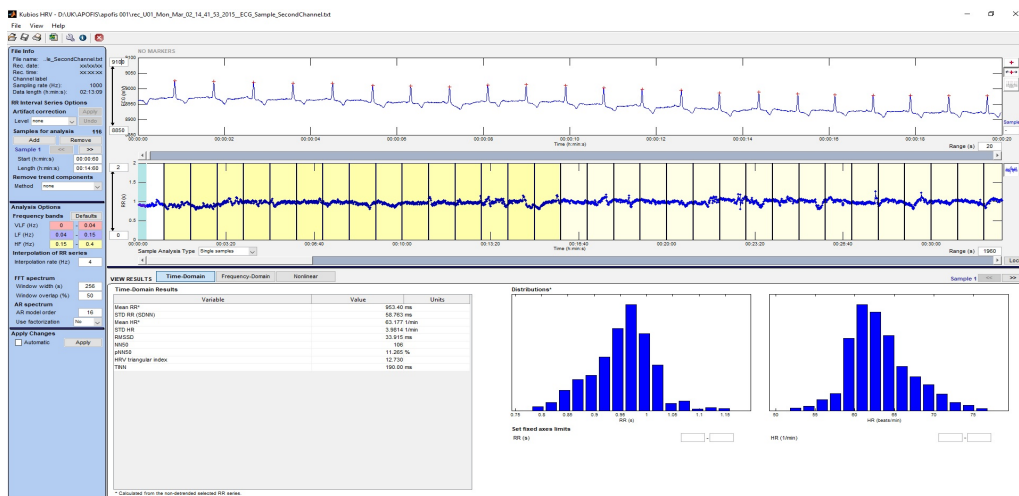
Vzorková entropie (SampEn, z anglického Sample Entropy) je velmi podobná přibližné entropii. Díky svému vylepšenému způsobu výpočtu poskytuje lepší vyhodnocení pravidelných časových řad. SampEn je definována jako negativní přirozený logaritmus podmíněné pravděpodobnosti. Dvě podobné sekvence na m bodech zůstávají podobné i na $m+1$ bodech. Nižší hodnota vzorkové entropie tedy znamená více podobností v časové řadě.[24]

Při výpočtu víceúrovňové entropie (MSE, z anglického Multiscale Entropy) jsou hodnoty entropie získávány v různých úrovních signálu. Předpokládá se, že patologické stavy nemusí měnit variabilitu srdeční frekvence pro všechny rozsahy korelací. Entropie se zvyšuje se stupněm neuspořádanosti a pro náhodné systémy je maximální. Nárůst entropie

ale nemusí vždy znamenat zvýšení složitosti.[24]

Kubios HRV

Kubios HRV je pokročilý a jednoduchý program (ukázka pracovního prostředí je na obrázku 1.13) pro analýzu variability srdeční frekvence vytvořený na University of Eastern Finland. Program umožňuje načtení vstupních dat v několika binárních nebo ASCII formátech. Jako vstup lze využít celou křivku EKG nebo pouze RR intervaly. V případě, že je zpracovávána křivka EKG, program je schopen analyzovat jednotlivé QRS komplexy. Kubios HRV umí spočítat všechny běžně užívané parametry v časové a frekvenční oblasti a k nim ještě několik nelineárních parametrů. Všechny parametry získané programem Kubios jsou uvedeny v tabulce 1.2. Součástí souboru je i možnost exportu výsledků do formátu .pdf nebo .txt.[25]



Obrázek 1.13: Ukázka pracovního prostředí programu Kubios

Tabulka 1.2: Parametry získané programem Kubios HRV. Tabulka převzata z [25]

Parametr	Jednotky	Popis
<i>Časová oblast</i>		
\overline{RR}	[ms]	Průměrná hodnota RR intervalů
STD RR (SDNN)	[ms]	Směrodatná odchylka RR intervalů
\overline{HR}	[1/min]	Průměrná hodnota tepové frekvence
STD HR	[1/min]	Směrodatná odchylka tepové frekvence
RMSSD	[ms]	Druhá mocnina součtu čtverců rozdílu RR intervalů
NN50	[počet]	Počet po sobě jdoucích RR intervalů, které se od sebe liší o více než 50 ms
pNN50	[%]	Procentuální zastoupení NN50 v celkovém počtu RR intervalů
HRV triangular index	-	Integrál histogramu RR intervalů dělený výškou histogramu
TINN	[ms]	Trojúhelníková interpolace normálních RR intervalů
<i>Frekvenční oblast</i>		
VLF, LF a HF maxima	[Hz]	Frekvence s maximální amplitudou v pásmu velmi nízkých (VLF), nízkých (LF) a vysokých (HF) frekvencí

pokračování na následující straně

Parametr	Jednotky	Popis
VLF, LF a HF absolutní výkon	$[ms^2]$	Absolutní výkon v pásmu velmi nízkých, nízkých a vysokých frekvencí
VLF, LF a HF relativní výkon	$[\%]$	Relativní výkon v pásmu velmi nízkých, nízkých a vysokých frekvencí $VLF[\%] = \frac{VLF[ms^2]}{TP[ms^2]} \cdot 100\%$ $LF[\%] = \frac{LF[ms^2]}{TP[ms^2]} \cdot 100\%$ $HF[\%] = \frac{HF[ms^2]}{TP[ms^2]} \cdot 100\%$
LF a HF normalizovaný výkon	$[n.u.]$	Výkon v pásmu nízkých a vysokých frekvencí v normalizovaných jednotkách $LF[n.u.] = \frac{LF[ms^2]}{TP[ms^2] - VLF[ms^2]}$ $HF[n.u.] = \frac{HF[ms^2]}{TP[ms^2] - VLF[ms^2]}$
Celkový výkon TP	$[ms^2]$	Celkový spektrální výkon
LF/HF	-	Poměr mezi výkonem v pásmu nízkých a vysokých frekvencí
EDR	$[Hz]$	Frekvence dýchání odvozená z EKG
<i>Nelineární parametry</i>		
SD1, SD2	$[ms]$	Směrodatné odchylky získané z Poincarého mapy
ApEn	-	Přibližná entropie
SampEn	-	Vzorková entropie
D_2	-	Korelační rozměr

2. Praktická část

2.1 Pacienti léčení hybridním přístupem

Cílem této části práce bylo pomocí variability srdeční frekvence odhadnout vliv ablace GP na autonomní nervový systém. Předpokládali jsme, že neúmyslné poškození GP během torakoskopické ablace by mohlo vést k absenci efektu následné katetrizační ablace zacílené na tato ganglia. Skupinou pacientů, se kterou jsme výsledky porovnávali, byli pacienti podstupující pouze katetrizační ablací. Tito pacienti ještě byli rozděleni do dvou skupin. Jedné se GP ablovaly, ale u druhé skupiny byla provedena pouze izolace plicních žil.

Perkutánní izolace plicních žil zůstává základní léčbou paroxysmální fibrilace síní. Obecně se předpokládá, že v 90% případů jsou spouštěče FS v okolí ústí plicních žil, proto většina ablačních zákroků se soustředí na tuto oblast. V dalších případech může být fibrilace spouštěna z oblasti koronárního sinu nebo Marshallových ligamentů či z vena cava superior. Po mnoho let je mnohočetná vlnová hypotéza nejrozšířenější teorií popisující mechanismy udržení fibrilace síní. Tato teorie popisuje nepravidelnou vlnu, která se stane frakcionovanou tím, že se rozdělí při dosažení ostrůvku tkáně, která je v refrakterní fázi. To znamená, že vznikne mnoho dceřiných vln. Takto vzniklé vlny se dále šíří tkání a mohou se zrychlovat nebo zpomalovat v závislosti na tom, v jaké fázi cyklu se tkáň momentálně nachází. Podle této teorie se vlny toulají po síni a náhodně spolu kolidují, což má za následek jejich zánik a vznik nových dceřiných vln, které kontinuálně excitují síň. Tyto funkční re-entry okruhy jsou nestabilní a některé zmizí, zatímco jiné se reformují. Další teorie uvádí, že existuje jeden zdroj stabilní reentry aktivity.[26] U paroxysmálních forem fibrilace síní je nejúčinnější metodou léčby katetrizační ablační léčba.

Úspěšnost této léčby se pohybuje mezi 60-70 %.[27] [28] Navzdory této relativně vysoké úspěšnosti procento rekurencí FS je značné, proto

je snaha o vylepšení této metody. Autonomní nervový systém hraje významnou roli ve vzniku a udržení FS.[29] [30] Některé z nedávných studií prokázaly, že endokardiální aplikace radiofrekvenční energie v místech gangliových plexů přidaná jako aditivní ablace po izolaci plicních žil může významně ovlivnit vagové reflexy a tím potenciálně zlepšit úspěšnost léčby FS při katetrizační ablaci.[31] [32]

Pro pacienty s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS se v současné době vedle jiných léčebných přístupů rozvíjí metody tzv. hybridní ablace (více o obecném principu v kapitole 1.1.2). Ačkoliv se epikardiální torakoskopická ablace většinou nezaměřuje na ablaci gangliových plexů, je možné že neúmyslné poškození může být jedním z důvodů relativně vysoké úspěšnosti léčby perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS. Je to z toho důvodu, že lokalizace GP je právě v místě standardně prováděných ablačních lézí při epikardiální ablaci.

2.1.1 Metodika

Pacienti

Do studie byli zahrnuti pacienti s paroxysmální, perzistentní a dlouhodobě perzistentní fibrilací síní, kteří byli indikováni k hybridní či jen ke katetrizační ablaci. Každý pacient podepsal informovaný souhlas. Mezi kritéria vyloučení ze studie byla významná chlopenní vada, závažná dysfunkce levé komory, absence sinusového rytmu na začátku či na konci katetrizačního výkonu, nutnost podání antiarytmik během výkonu nebo potřeba elektrické kardioverze během výkonu.

Pacienti byli rozděleno do třech skupin. První skupina (Hybridní skupina) byla tvořena pacienty s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS, kteří byli indikováni ke dvoufázové hybridní ablaci. Kontraindikací k výkonu bylo strukturální postižení srdce, významná chlopenní vada a koronární srdeční choroba, dále FS způsobená reverzibilní příčinou (např. thyreopatií), přítomnost závažných perikardiálních srůstů (např. po již prodělaném kardiologickém zákroku).

Druhou skupinu (GP skupinu) tvořili pacienti s paroxysmální nebo

perzistentní FS, kteří byli indikováni k izolaci plicních žil podle doporučení odborných skupin AHA/ACC/HRS [33]. Těmto pacientům po izolaci plicních žil byly ještě provedeny následné endokardiální ablace v obvyklých místech GP. GP lze lokalizovat taktéž invazivně pomocí vysokofrekvenční stimulace. Při tom se v místě předpokládané lokalizace GP stimuluje vysokou energií a frekvencí. Pokud je stimulováno skutečně na místě GP, objeví se vagová odpověď - zpomalení tepové frekvence či AV blokáda. Ukázalo se, že jelikož je lokalizace GP dosti podobná mezi pacienty, má ablace provedená empiricky ("naslepo") jen v místech předpokládané lokalizace (bez verifikace vysokofrekvenční stimulací) stejný efekt jako cílená ablace v místech potvrzené lokalizace pomocí vysokofrekvenční stimulace.[5]

Třetí skupinu (PVI skupinu) tvořili pacienti, kteří byli vybíráni podle stejných kritérií jako do druhé skupiny, ale byla jim provedena pouze izolace plicních žil bez následné ablace GP. Zda pacient bude patřit do druhé nebo třetí skupiny bylo rozhodnuto obálkovou metodou.

Ablační protokol pro jednotlivé skupiny bude popsán níže.

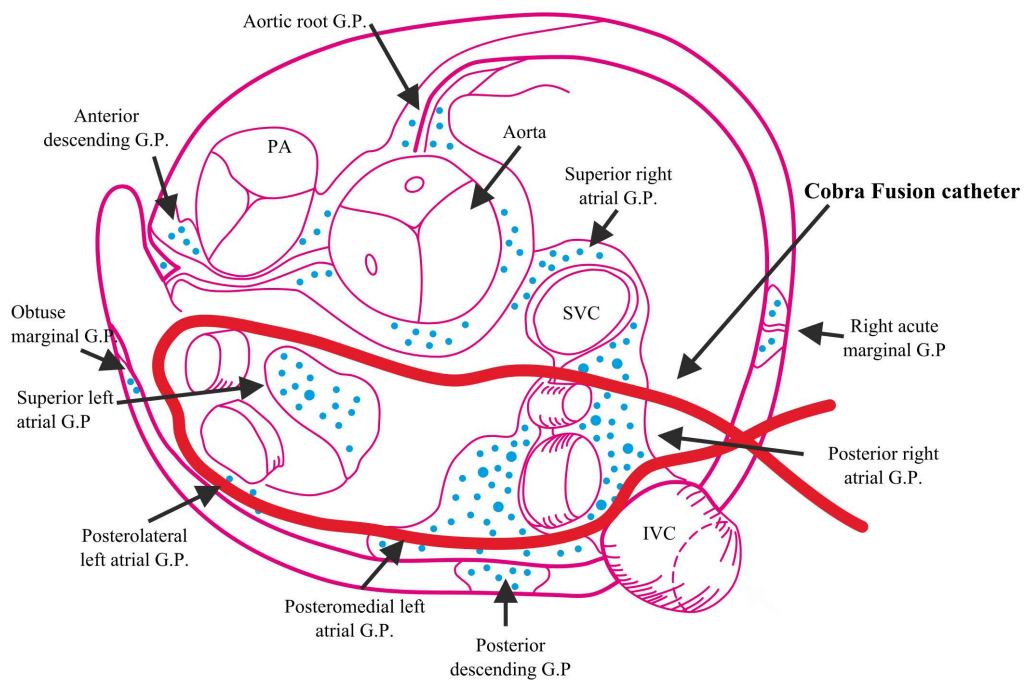
Hybridní skupina – chirurgická část

Hybridní přístup se skládal z jednostranné (pravostranné) epikardiální torakoskopické ablace, po které následovala v odstupu času katetrizace ablace.

Chirurgická část byla prováděna v celkové anestezii. Používala se selektivní plicní ventilace a instrumentárium se zavádělo z pravé strany. Torakoskopické porty byly zavedeny do pravého hemitoraxu, port pro kameru (10 mm) mírně pod úroveň přední axilární čáry v 5. mezižebří, pak byla zahájena insuflace CO₂. Druhý port (10 mm) byl zaveden několik centimetrů nad axilární čarou do 5. či 6. mezižebří a třetí (5 mm) podobně do 3. či 4. mezižebří tak, že společně tvořily trojúhelník. Po otevření perikardu byly sinus transversus a sinus obliquus otevřeny pomocí elektrokoagulace a endoskopických nástrojů. Dále byla vypre-

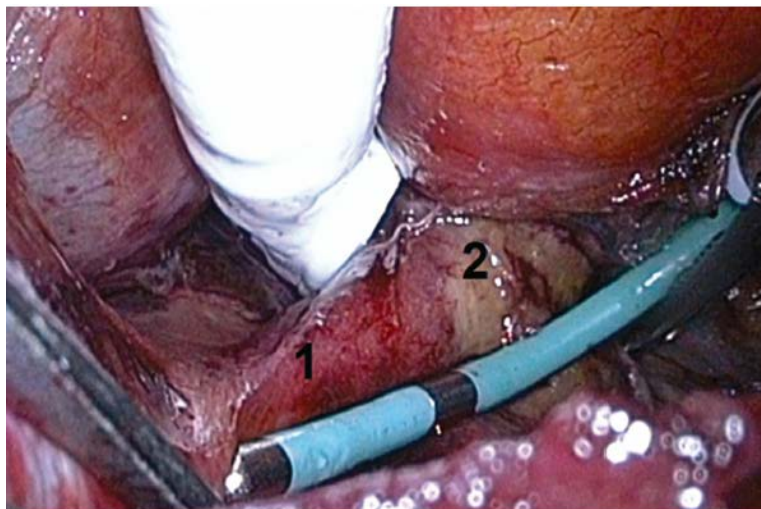
parována vrstva perikardiálního tuku. K ablaci se na našem pracovišti používá systém COBRA Fusion™ (Estech, an AtriCure Company, San Ramon, CA, USA). Tento katetr byl umístěn pomocí dvou speciálních zavaděčů okolo plicních žil. Správné umístění katetru je kontrolováno vizuálně pomocí endoskopické kamery a dále také pomocí transesophageálního ultrazvuku. Zásadní je, aby katetr byl umístěn pod ouškem levé síně (při poloze přes ouško hrozí poškození levé koronární tepny a samotného ouška). Umístění katetru Cobra je ukázáno na obrázku 2.1, kde je také vidět, že poloha katetru zasahuje do oblastí, kde bývají umístěny superior left atrial GP (LSPV GP), posterolateral left atrial GP (LIPV GP), posteromedial left atrial GP (RSPV GP) a posterior right atrial GP (RSPV GP). Po umístění katetru bylo zahájeno sání, až se vytvořil podtlak -500 mmHg, který zaručuje stabilní kontakt mezi tkání síně a elektrodami katetru. Na našem pracovišti je zvykem aplikovat energii unipolárním i bipolárním způsobem (unipolární ablace mezi elektrodami katetru a indiferentní elektrodou umístěnou pod pacientem, bipolární ablace mezi jednotlivými elektrodami přímo v katetru). Je užíván teplotou kontrovaný mód, který je nastaven na 70 °C a ablace probíhá 60 s v jednom cyklu. Po prvním cyklu je katetr posunut a probíhá další, poté je vizuálně zkontrolována léze, pokud vypadá, že není kontinuální, pokračuje se v ablacích. Více ablačních cyklů je potřeba zejména u pacientů s velkou levou síní. Pokud se pacient spontánně během výkonu nevertuje do sinusového rytmu, je provedena elektrická kardioverze. Zda bylo dosaženo kompletní box léze, se kontroluje pomocí tzv. exit a entry bloku (viz obrázek 2.2). Zkoušku, zda je přítomen exit blok můžeme provádět pouze pokud je nastolen sinusový rytmus. Na některou z plicních žil nebo na zadní stěnu za izolační linii levé síně se umístí elektroda, ze které jsme schopni stimulovat. Pokud je box kompletní, stimulus nemůže být převeden na levou síň (a dále na komoru), což sledujeme na povrchovém EKG. Pokud není přítomen blok, jsme schopni stimulací vyvolat stah levé síně, který se následně převede na komory, takže na

EKG vidíme frekvenci komor stejnou jako je náš stimulovaný rytmus síní. Pokud je však box kompletní, ani vysoká energie nevyvolá stah síně. Při testování entry bloku je elektroda položena na plicní žíle nebo na zadní stěně levé síně (musí být umístěna za ablační linii) a sledují se zde signály. Pokud je box kompletní, elektrické signály z přední části levé síně nejsou do boxu vedeny. V opačném případě je tomu naopak.[8]
[34]

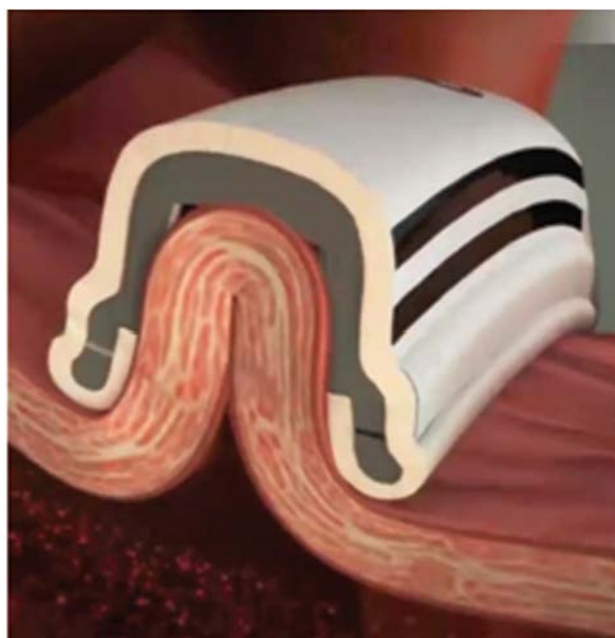


Obrázek 2.1: Superiorní pohled na lidské srdce s rozložením jednotlivých GP na povrchu síní a komor a umístění katetru Cobra Fusion během kardiochirurgické ablace.[34]

Katetr COBRA je tvořen 6 elektrodami, kdy každá je dlouhá 25 mm. Kontakt s tkání je zajištěn vytvořením podtlaku. Protože katetr je 5 mm široký a 5 mm hluboký, zajistí možnost nasání relativně velkého množství tkáně, která je poté ablována (viz obrázek 2.3). Vytvořená ablační léze je tedy okolo 15 mm široká a tedy dobře pozorovatelná okem. Aby byl zajištěn dobrý kontakt s tkání, je snaha o co největší preparaci epikardiálního tuku. Během torakoskopické ablace nedochází k žádnému cílenému mapování či ablací gangliových plexů,



Obrázek 2.2: Torakoskopický pohled zprava do perikardu. 1) Stimulační katetr umístěný na pravé horní plicní žíle, 2) distálně od ablační léze. Převzato z [8]



Obrázek 2.3: Průřez ablačním katetrem, myokard síně je nasát podtlakem do nitra sondy mezi ablačními elektrodami. Převzato z [8]

ale jelikož jejich umístění je spíše epikardiální a zpravidla v těchto lokalitách probíhá preparace epikardiálního tuku a probíhá zde ablace, je tímto postupem docíleno nechtěné poškození GP.

Hybridní skupina – elektrofyziologická část

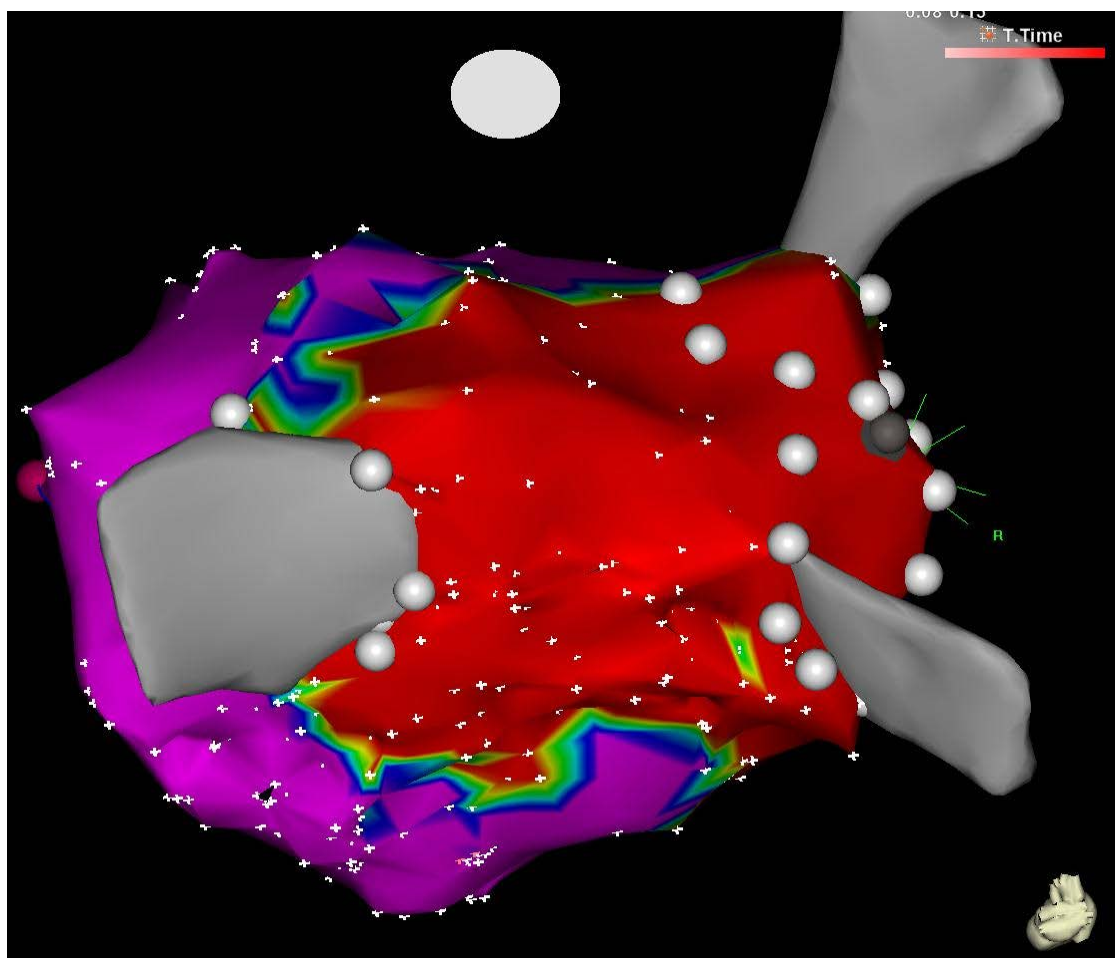
Elektrofyziologická část následovala v odstupu 2-3 měsíců od kardiochirurgického zákroku. Cílem bylo verifikovat kompletnost box léze, v levé síni ablovat v místech gangliových plexů a v pravé síni vytvořit ablační lézi přes kavotrikuspidální isthmus. V současné době ještě doděláváme ablační linii k mitrálnímu anulu. U prvních pacientů (kteří jsou předmětem této studie) jsme tuto linii neprováděli, ale zkušenosti s pacienty, kteří podstupovali reablaci z důvodu vzniku perimitrálního flutteru, jsme se rozhodli provádět tuto linii již při první návštěvě katetrizace síní. Pokud má pacient během výkonu nějakou pravidelnou supraventrikulární tachykardii, je snaha o mapování a pochopení principu běžící arytmie a následnou ablací ji terminovat.[35]

Pacienti byli ponecháni na perorální antikoagulační léčbě. Pokud užívali warfarin, byl výkon proveden, pokud se hodnota INR (International Normalized Ratio, vyjadřuje hodnotu srážlivosti krve) pohybovala mezi 2-3. Pacienti užívající nová antikoagulancia (NOAC) je vysazovali den před výkonem. Transesophageální ultrazvuk srdce (TEE) byl proveden u všech pacientů den před výkonem, aby byla vyloučena přítomnost levosíňového trombu. Během výkonu byl pacientům podáván heparin. Na začátku výkonu obdrželi 5000IU a po transeptální punkci obdrželi dalších 5000IU. Další heparin byl podáván v závislosti na hodnotě aktivovaného srážecího času (ACT), který byl měřen každých 20 minut a hodnota se udržovala více než 300 sekund.[35]

K mapování arytmií jsme využívali 3D elektroanatomický systém CARTO 3 (Biosense Webster, Inc.) a elektrofyziologický systém Lab-System Pro (Boston Scientific). Do oblasti koronárního sinu se zavedl deseti-polární katetr (Dynamic, Boston Scientific) a dále pod kontrolou intrakardiálního ultrazvuku (ICE) byly provedeny dvě transeptální

punkce. Jedna byla použita pro zavedení deseti-polárního cirkulárního katetru (Lasso, Biosense Webster nebo Map It, Acces Point Technologies EP) a druhým přístupem se zavedl mapovací chlazený ablačnímu 3,5 mm katetr ThermoCool Smart-Touch (Biosense Webster, Inc.). Dále byla vytvořena bipolární voltážová mapa levé síně. Jizva byla definována jako místo, kde naměřené napětí bylo menší než 0,1 mV, dále nízkovoltážová oblast byla nastavena v rozmezí 0,1 - 0,5 mV. Oblast s voltáží větší než 0,5 mV byla považována za zdravou tkáň (viz obrázek 2.4). Úplnost box léze na zadní stěně byl ověřen tzv. entry a exit blokem. Entry blok byl definován jako absence vedení ze síně do boxu, tedy při sinusovém rytmu či stimulaci síně se signály nedostávají na katetry, které jsou umístěny uvnitř boxu (např. v plicních žilách, které jsou součástí boxu). Za exit blok je považována situace, kdy stimulace uvnitř plicních žil a ze zadní stěny nevyvolala žádnou odpověď ve zbytku síně. Podobně jako při testování na kardiochirurgii, exit blok lze testovat jedinečně při přítomném sinusovém rytmu. Pokud nebylo dosaženo izolace zadní stěny díky kardiochirurgickému zákroku, byla snaha o nalezení oblasti nekompletní ablační linie (tzv. gapu) a dokončení tak úplnosti linie a izolace všech 4 plicních žil včetně celé zadní stěny levé síně. Pro lokalizaci gapů se používalo aktivačních a propagačních Carto map, které byly vytvořeny při sinusovém rytmu nebo za stimulace z koronárního sinu, dále jsme používali diferenční pacing. Vytvoření aktivační mapy je možné při sinusovém rytmu, pravidelné sinusové tachykardii či při stimulaci z některého pólu ze zavedených katetrů. V našem případě, kdy do studie mohli být zařazeni pacienti s pouze sinusovým rytmem na začátku výkonu, jsme většinou vytvářeli aktivační mapu při stimulaci z distálních pólů katetru zavedeného v koronárním sinu. Aktivační mapa se vytváří následujícím způsobem. Mapovacím katetrem je pohybováno po síni a jsou nabírány body tak, že je přesně zaznamenán začátek elektrické aktivity v daném místě. Čas, kdy je daná oblast aktivována vůči nějaké pevně dané referenci (při stimulaci je to právě daný stimul), je kódován barevně. Vznikne

nám tedy barevná mapa, kde červená oblast značí nejčasnější aktivaci a fialová barva značí oblasti, kam se signál dostane nejpozději. Při dohledávání jednotlivých gapů se přesně mapuje oblast zadní stěny, kde je snaha o vytvoření boxu, a sleduje se, kde je signál nejčasnější, tedy kde do boxu vstupuje. Jedná se o místa, kde při kardiochirurgickém zákroku nedošlo k dostatečnému zničení buněk, tzn. zůstala zde živá tkáň, která je schopná elektrického vedení. Tato místa byla následně cílem naší katetrizační radiofrekvenční ablace. Radiofrekvenční ablace byly spouštěny v případě, že přítlak katetru byl vyšší než 5 g. Aplikovaná ablační energie se pohybovala mezi 20-35 W s tím, že teplota nepřesáhla 43°C. Pokud se box přes veškerou snahu nepodařilo vytvořit, byly samostatně izolovány plicní žíly s následnou snahou dokončení stropní a inferiorní linie. V případě neúspěchu dokončení boxu byla izolace plicních žil minimum, které bylo uděláno. Další částí byla ablace gangliových plexů v závislosti na práci Pokushalova a jeho kolektivu [30] [36]. K nalezení oblasti, kde se vyskytují gangliové plexy, se někdy využívá vysokofrekvenční stimulace. Tato metoda je ale pro pacienta bolestivá, proto jsme se rozhodli dle výsledků předchozích studií ablovat v místech obvyklého výskytu GP. Jedná se o oblasti superiorně a posteriorně u LSPV (1-2 cm od ostia LSPV a v oblasti mezi superiorním aspektem vstupu do žíly a posteriorní částí stěny levé síně). Další oblast je inferiorně a posteriorně od LIPV, další je anteriorní oblast 1-2 cm od RSPV. Poslední ablovaná oblast je 1-2 cm inferiorně pod RIPV. Na každou oblast GP bylo zacíleno zpravidla 5-20 aplikací radiofrekvenční energie. Délka ablace byla 30 s o výkonu 20-35 W v závislosti na ablovaném místě. Poté byly ablační sheaty staženy do pravé síně, lasso katetr byl vyměněn za dvacetipolární katetr (Halo, Biosense Webster) a byla provedena ablační linie přes kavotrikuspidální isthmus s cílem dosáhnout bidirekčního bloku.



Obrázek 2.4: Ukázka voltážové mapy levé síně. Červená oblast ukazuje izolovanou posteriorní stěnu levé síně. Bílé body ohraničují vstupy do plicních žil. Převzato z [35]

GP skupina – katetrizační ablace

Zavedení katetrů na začátku výkonu u GP skupiny probíhalo obdobně jako u Hybridní skupiny. Do koronárního sinu byl zaveden deseti-polární katetr a pod ultrazvukovou kontrolou byly provedeny dvě transeptální punkce, kterými byl zaveden lasso katetr a mapovací katetr SmartTouch. Nejprve byla vytvořena anatomická mapa levé síně a pečlivě označeny vstupy do plicních žil. Plicní žíly byly izolovány metodou bod po bodu, až se uzavře kruh kolem žil. Levostranné žíly jsou většinou izolovány jedním kruhem a ty pravostranné každá zvlášť. Izolace plicních žil se ověřuje vstupním a výstupní blokem. Nastavení pro radiofrekvenční ablátor bylo podobné jako u Hybridní skupiny. Jednalo

se většinou o 30 s aplikace, které nebyly spouštěny, pokud byl přítlak katetru menší než 5 g. Výkon byl nastaven na 25-35 W na anteriorní části stěny a 20-25 W na posteriorní stěně. Gangliové plexy byly ablovány stejným způsobem, jak bylo popsáno v kapitole Hybridní skupina – elektrofyziologická část.

PVI skupina – katetrizační ablace

U PVI skupiny byly diagnostické a mapovací katetry zavedeny stejným způsobem jako u GP skupiny. Izolace plicních žil probíhala také úplně stejně jako u předchozí skupiny. Po dosažení vstupního a výstupního bloku ve všech žilách nebyly ale už přidávány žádné další ablace do oblasti gangliových plexů.

Získání a zpracování dat

Každému pacientovi zařazenému do studie byly nahrávány dva 5minutové záznamy EKG. První před začátkem katetrizační ablace po položení pacienta na operační stůl před prvním vpichem do třísel a druhý po výkonu po vytažení katetrů. K tomuto účelu sloužil elektrofyziologický systém Lab-System PRO (Boston Scientific). Záznam EKG byl vyexportován do souboru s příponou .txt. Tyto soubory byly převedeny jednoduchým vlastním programem do formátu, který byl schopný načíst program Kubios HRV (University of Eastern England), díky němuž bylo možné provést analýzu variability srdeční frekvence v časové a frekvenční oblasti. Po načtení dat do programu byly všechny signály manuálně prohlédnuty a zkontrolovány, zda proběhla správná detekce jednotlivých QRS komplexů. Předčasné komorové stahy a stahy následující po předčasné aktivaci síní byly z analýzy vyloučeny. Jednotlivé parametry, které byly analyzovány, budou uvedeny v sekci zabývající se výsledky.

Statistická analýza výsledků byla provedena programem SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc.). Normalita rozložení byla testována pomocí Kolmogorova-Smirnovova testu. Pokud data prošla tímto testem, byla

dále testována t-testem. Pokud test normality selhal, byl použit Mann-Whitney test. Za statisticky významný rozdíl byl považován výsledek, kde byla hodnota $p \leq 0,05$.

2.1.2 Výsledky

Charakteristika pacientů

Všichni pacienti prošli elektrofyzilogický výkon v období mezi lednem 2014 a červnem 2016. Do studie bylo zahrnuto 67 pacientů. Hybridní skupinu tvořilo 19 pacientů (15 mužů, 4 ženy), PVI skupina sestávala z 27 pacientů (10 mužů a 17 žen) a GP skupina obsahovala 21 pacientů (13 mužů a 8 žen). Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 2.1. Všem pacientům byly podány léky na sedaci. Většinou se jednalo o midazolam (cca 2-5 mg/výkon) a fentanyl (cca 0,2-0,6 mg/výkon). Sedace byla prováděna ve všech skupinách stejným způsobem.

V Hybridní skupině 9 pacientů trpělo perzistentní FS a u 10 pacientů byla FS klasifikována jako dlouhodobě perzistentní. PVI skupinu tvořilo 7 pacientů s perzistentní FS a 20 pacientů s paroxysmální FS. Do GP skupiny bylo zařazeno 5 pacientů s perzistentní FS a 16 s paroxysmální FS. Průměr levé síně měřený pomocí transthorakálního ultrazvuku byl zaznamenán v Hybridní skupině větší v porovnání s PVI a GP skupinami, které měly tento průměr LA (levé síně) podobný. Tento rozdíl byl potvrzen poté mapováním LA pomocí 3D mapovacího systému CARTO, kde se tyto rozdíly promítly i do celkových objemů LA. Více parametrů je uvedeno v tabulce 2.1.

Tabulka 2.1: Charakteristika pacientů a ablační parametry pro jednotlivé skupiny

Parametr	Hybridní sk.	PVI sk.	GP sk.	p
<i>Pohlaví a další obecné parametry</i>				
Ženy	4 (21%)	17 (63%)	8 (38%)	0,017
Muži	15 (79%)	10 (37%)	13 (62%)	
Věk, průměr±SD	62 ± 10	61 ± 11	60 ± 10	0,634
BMI	29,2 ± 4,1	29,4 ± 5,5	27,3 ± 3,9	0,276
Perzistentní FS	9	7	5	<0,001
Dlouhodobě perzistentní FS	10	0	0	
Paroxysmální FS	0	20	16	
<i>Echokardiografické parametry</i>				
Ejekční frakce (%)±SD	58 ± 3	62 ± 3	61 ± 3	0,018
Průměr levé síně (mm) ± SD	47 ± 5	39 ± 5	38 ± 5	<0,001
<i>Ablační parametry</i>				
Délka výkonu (min)	203 ± 60	221 ± 46	207 ± 40	0,415
Fluoroskopický čas (min)	18 ± 8	15 ± 5	16 ± 6	0,284
Objem LA dle Carta (ml)	122 ± 33	83 ± 19	95 ± 22	<0,001
Celkový čas ablace (min)	39 ± 21	47 ± 17	48 ± 7	0,156
Čas ablace v místech GP				
LSPV GP (s)	354 ± 102	-	261 ± 77	0,002
LIPV GP (s)	196 ± 97	-	167 ± 63	0,265
RSPV GP (s)	387 ± 122	-	254 ± 90	<0,001
RIPV GP (s)	150 ± 75	-	151 ± 83	0,968
<i>pokračování na následující straně</i>				

<i>pokračování tabulky z předchozí strany</i>				
Parametr	Hybridní sk.	PVI sk.	GP sk.	p
Kompletní izolace	-	96%	100%	0,372
PVI				
Kompletní box léze	95%	-	-	-
Počet pacientů s VR během ablace	0	15	13	<0,001

Charakteristika ablací

V Hybridní skupině se povedlo u 95% pacientů dosáhnout úspěšné ablace, tzn. u 18 z 19 pacientů byla na konci výkonu přítomna tzv. box léze zadní stěny. U jednoho pacienta bylo nutné přistoupit k samostatné izolaci plicních žil s následnou úplnou inferiorní linií. Superiorní linie se i přes veškerou snahu nepodařilo dokončit. Box léze byla na začátku elektrofyziologického výkonu přítomna u 8 z 19 pacientů (42 %). Tedy stačila pouze kardiochirurgická ablace k vytvoření kompletní jizvy k elektrické izolaci všech čtyřech plicních a žil a zadní stěny. U zbývajících 10 pacientů (53 %) bylo zapotřebí k vytvoření kompletní jizvy katetrizační ablace. Průměrný ablační čas u gangliových plexů byl následující: LSPV GP 354 ± 102 s, LIPV GP 196 ± 97 s, RSPV GP 387 ± 122 s, RIPV GP 150 ± 75 s.

U PVI skupiny bylo dosaženo izolace všech 4 plicních žil na konci výkonu u 96% pacientů (tzn. u 26 z 27). U jednoho pacienta nebylo možné 1 plicní žílu izolovat, nicméně u ostatních 3 PV bylo dosaženo izolace.

Kompletní izolace všech 4 žil se povedla u všech pacientů v GP skupině. Průměrný ablační čas u gangliových plexů byl následující: LSPV GP 261 ± 77 s, LIPV GP 167 ± 63 s, RSPV GP 254 ± 90 s a RIPV GP 151 ± 83 s.

Pozitivní vagová odpověď (VR, definována podle Qina [37] jako pokles v tepové frekvenci o více než 20 %) během ablace nebyla pozo-

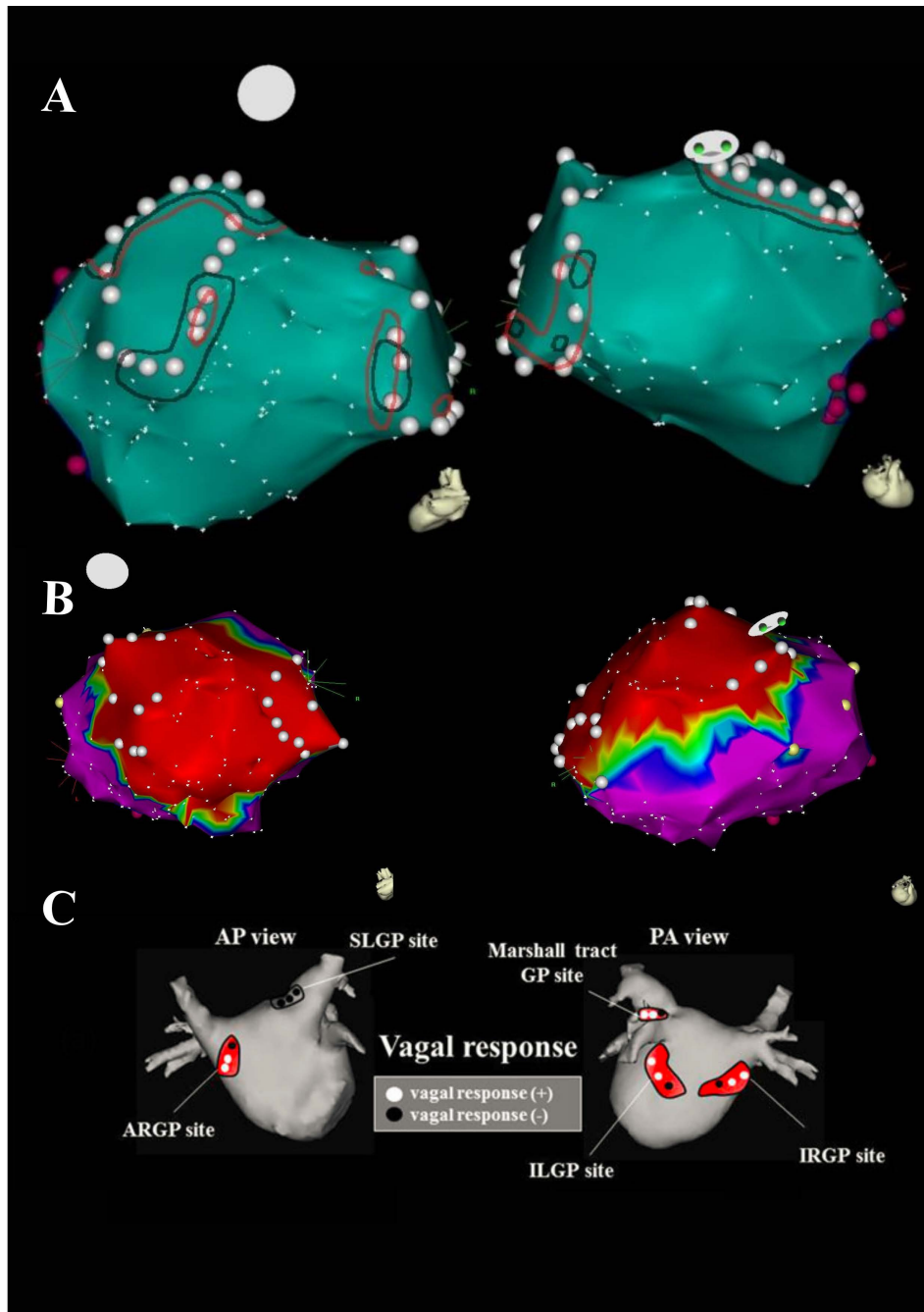
rována u žádného pacienta v Hybridní skupině. Oproti tomu byla pozorována u 15 (56 %) pacientů v PVI skupině a u 13 (62 %) pacientů v GP skupině.

Průměrný počet vagových odpovědí na jednoho pacienta byl v PVI skupině $4,5 \pm 2,3$ (rozsah 2-11). VR byla pozorována u 13 pacientů (87 %) během ablace v okolí LSPV, u 6 pacientů (40 %) během ablace u LIPV, u 3 pacientů (20 %) během ablace anteriorně od RSPV a u 4 pacientů (27 %) během ablace anteriorně od RIPV (viz obrázek 2.5)

V GP skupině bylo vagových odpovědí pozorováno v průměru $3,8 \pm 2,8$ na pacienta (rozsah 1-10). Ablované oblasti, kde se objevila VR, byly podobné jako ve skupině PVI. Tzn. vagová odpověď byla pozorována u 11 pacientů (85 %) anteriorně od LSPV, u 2 pacientů (15 %) posteriorně od LIPV, u 5 pacientů (38 %) anteriorně od RSPV a u 7 pacientů (54 %) anteriorně od LIPV. Vagová reakce během cílené ablace gangliových plexů byla pozorována pouze u 3 pacientů (23 %). To je způsobeno zřejmě tím, že ablační linie při izolaci plicních žil se dělají velmi blízko následné ablace GP. Ablace GP se dělala vždy až po dokončení izolace plicních žil. Typické oblasti jsou opět uvedeny na obrázku 2.5

Variabilita srdeční frekvence

Pětiminutové záznamy EKG byly získány od všech pacientů před a po katetrizační ablaci. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.2. Nejdůležitějším parametrem v časové oblasti je tepová frekvence (TF). Tepová frekvence před začátkem výkonu byla nižší ve všech skupinách v porovnání s TF na konci výkonu. Nicméně statisticky významný nárůst TF byl pozorován pouze u PVI skupiny (před elektrofyziologickým výkonem (EFV) $68,1 \pm 10,8$ tepů/min a po EFV $79,7 \pm 14,2$ tepů/min, $p = 0,002$). Nárůst TF u GP skupiny (před EFV $70,7 \pm 15,3$ tepů/min a po EFV $75,4 \pm 10,3$ tepů/min) byl vyšší v porovnání s Hybridní skupinou (před EFV $75,7 \pm 10,9$ tepů/min a po EFV $76,9 \pm 12,6$ tepů/min), ale nárůst nedosáhl statistické významnosti.



Obrázek 2.5: A) Typické oblasti vagových odpovědí pozorované během ablací. Červenou čarou jsou označeny oblasti, kde byly pozorovány VR u GP skupiny, zelenou čarou jsou poté označeny oblasti, které byly pozorovány u PVI skupiny. B) Ukázka kompletní box léze posteriorní stěny na voltážové mapě. Červená barva reprezentuje tzv. box. Hranice červené barvy značí místo jizvy vytvořené torakoskopickou ablací pomocí Cobra katetru. C) Lokalizace GP podle [38]. Pověšimně si podobnosti mezi oblastmi, kde byla prováděny kardiochirurgické ablace (část B) s oblastmi, kde byly pozorovány GP (část C) a VR (část A)

Ve frekvenční analýze byly analyzovány parametry v nízkofrekvenčním (LF) pásmu a vysokofrekvenčním (HF) pásmu. Jednotlivé výsledky pro LF a HF pásmo jsou uvedeny v tabulce 2.2. Jak je patrné, změna v normalizovaném výkonu před a po EFV v HF i LF oblasti nedosáhla statistické významnosti v Hybridní skupině. Oproti tomu normalizovaný výkon v LF pásmu statisticky významně poklesl po zákroku u PVI i GP skupin oproti hodnotám na začátku výkonu. Dále narostl normalizovaný výkon po EFV v porovnání s hodnotou před elektrofyziologickým výkonem v HF oblasti opět u obou skupin, jak u PVI, tak u GP skupiny. Podobně statisticky významná změna v LF/HF poměru nebyla přítomna u Hybridní skupiny, nicméně statisticky významný pokles byl pozorován u PVI a GP skupiny.

2.1.3 Diskuze

Tato studie ukazuje vztah mezi ablací GP během elektrofyziologického výkonu po torakoskopické ablaci a ablací GP po izolaci plicních žil. Epikardiální ablace se stala rozšířenou technikou pro léčbu fibrilace síní zejména u pacientů s perzistentní a dlouhodobě perzistentní formou onemocnění. Katetr používaný v naší studii byl vyvinut tak, aby obkroužil posteriorní část levé síně anteriorně od plicních žil - pokrývá strop LA anteriorně a superiorně od LSPV a LSPV, dále pokrývá inferiorní část zadní stěny LA pod LIPV a RIPV. Umístění jednotlivých gangliových plexů se liší mezi pacienty, ale většina jich má pět hlavních GP umístěných, jak bylo popsáno výše: pravé anteriorní GP anteriorně od RSPV, levé superiorní GP anteriorně od LSPV, levé inferiorní GP inferiorně a mediálně od LIPV a pravé inferiorní GP inferiorně od RIPV.[15] Proto podíváme-li se na obrázek 2.1 znázorňující umístění katetru Cobra a umístění jednotlivých gangliových plexů, můžeme říci, že během torakoskopické ablace dochází k neúmyslnému poškození GP. Další možností, jak může dojít k poškození je předchozí preparace epikardiálního tuku, kde bývají GP umístěny. Preparace je

Tabulka 2.2: Vypočítané parametry v časové a frekvenční oblasti

	Hybridní sk.			PVI sk.			GP sk.		
	před EFV	po EFV	p	před EFV	po EFV	p	před EFV	po EFV	p
Časová oblast									
\overline{RR} (ms)	814,6 ± 121,2	808,6 ± 130,9	0,887	913 ± 136,5	787,1 ± 147,1	0,002	893,5 ± 170,8	817,7 ± 121,8	0,114
SDNN (ms)	47,7 ± 68,2	59 ± 47,8	0,062	74,8 ± 59,5	65,6 ± 58,5	0,616	67,3 ± 41,9	51,5 ± 44,8	0,131
\overline{HR} (1/min)	75,7 ± 10,9	76,9 ± 12,6	0,774	68,1 ± 10,8	79,7 ± 14,2	0,002	70,7 ± 15,3	75,4 ± 10,3	0,262
STD HR (1/min)	3,9 ± 3,9	6,2 ± 6,0	0,137	6,1 ± 5,6	7 ± 5,6	0,291	6,7 ± 7,1	4,9 ± 3,9	0,546
Frekvenční oblast									
<i>LF pásmo (0,04 - 0,15 Hz)</i>									
Maximum (Hz)	0,069 ± 0,044	0,073 ± 0,044	0,618	0,053 ± 0,029	0,055 ± 0,029	0,501	0,045 ± 0,007	0,055 ± 0,032	0,561
Normalizovaný výkon (n.u.)	25,3 ± 15,0	34,6 ± 21,7	0,143	53,7 ± 20,1	34,2 ± 16,7	< 0,001	60,7 ± 19,4	44,5 ± 22,5	0,019
<i>HF pásmo (0,15 - 0,4 Hz)</i>									
Maximum (Hz)	0,295 ± 0,079	0,263 ± 0,079	0,236	0,211 ± 0,065	0,264 ± 0,081	0,013	0,0201 ± 0,076	0,239 ± 0,085	0,096
Normalizovaný výkon (n.u.)	74,2 ± 14,9	64,9 ± 21,4	0,140	46,0 ± 19,8	65,3 ± 16,6	< 0,001	39 ± 19,2	55,1 ± 22,3	0,019
Celkový výkon ($m.s^2$)	7435 ± 25103	9621 ± 25976	0,054	7801 ± 12663	6711 ± 14520	0,333	4592 ± 4515	3614 ± 6753	0,063
LH/HF	0,4 ± 0,4	0,9 ± 1,2	0,179	1,7 ± 1,5	0,7 ± 0,6	< 0,001	2,5 ± 2,3	1,5 ± 1,8	0,024

prováděna ještě před vlastním umístěním Cobra katetru. Nejpřesnější metodou, jak určit umístění GP je vysokofrekvenční stimulace v místech, kde se předpokládá pozice GP. Nicméně podobné umístění GP u většiny pacientů dovoluje tzv. empirický přístup, kdy ablace v oblastech empiricky známých je spojená s podobným nebo lepším efektem v porovnání s ablací v místech určených vysokofrekvenční stimulací. Ačkoliv náš přístup nebyl cíleně zaměřen na ablací GP (žádné speciální manévry pro odhalení GP nebyly využity), domníváme se, že ablační linie postihla oblasti GP. Naše výsledky potvrzují tento předpoklad. Parametry získané analýzou variability srdeční frekvence se významně lišily v PVI a GP skupině. Naproti tomu u pacientů v Hybridní skupině jsme tyto změny nepozorovali. Dále ani jedna vagová odpověď nebyla pozorována během ablací v Hybridní skupině, ale u GP a PVI skupiny byla vagová odpověď přítomna v 62% resp. 56%.

Je složité zodpovědět otázku týkající se klinického efektu ablace GP. Naše studie se tímto faktem nezabývala. Klinický efekt ablace u všech našich pacientů je dlouhodobě sledován, ale nemůžeme přesně říci, jaká část efektu zákroku je dána ablací GP, jaká část vytvořením box léze či jen izolací plicních žil. Většina autorů se kloní k tomu, že dysbalance autonomního systému je jednou z příčin či startérů FS, a tudíž že ablace GP je spojená s příznivější eliminací fibrilace síní dokonce i u pacientů s perzistentní FS [30] [36], naproti tomu jiní autoři tento benefit nepotvrdili [39]. Naše skupina pacientů byla příliš malá na to, abychom analyzovali klinický efekt ablace GP v odstupu času. Je třeba si uvědomit, že naši hybridní pacienti patří mezi ty nejtěžší pacienty na ablací perzistující či dlouhodobě perzistující FS. Jelikož efekt hybridní ablace je poměrně dobrý s udržením SR až u 80 % pacientů, část tohoto dobrého efektu může být právě daná kardiochirurgickým sice necíleným ale „dobrou službu dělajícím“ poškozením GP.

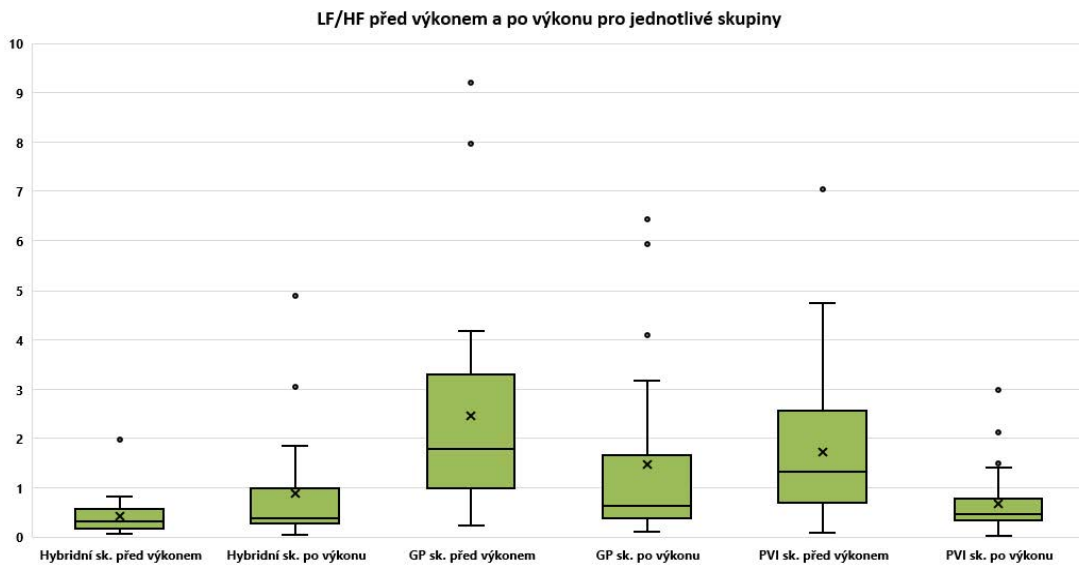
Tepová frekvence je modulována parasympatickým nervovým systémem, tzn. uplatňuje se nervus vagus, a sympatickým nervovým systémem pomocí sympatických nervů. Abnormality v autonomním ner-

vovém systému byly prezentovány v mnoha kardiologických studiích. Odhad stavu ANS vždy představoval složitou otázku. Po mnoho let měření úrovně katecholaminů v plazmě a moči představovalo jedinou metodu k odhadu sympatické aktivity. Další, avšak plně invazivní metodou je měření metabolismu norepinefrinu. Analýza variability srdeční frekvence představuje jednoduchou neinvazivní metodu aktivity autonomního nervového systému.[40] Většinou jsou analyzovány 24hodinové záznamy EKG získané pomocí Holter EKG. Dají se ale analyzovat i výrazně kratší záznamy. Typicky 5minutové nahrávky EKG. Tyto krátké záznamy obsahují dostatek informací ke krátkodobé analýze HRV, zejména pokud jsou získány parametry ve frekvenční oblasti.[41] Pro odhad okamžitého efektu ablací na ANS byla v naší studii použita analýza 5minutových záznamů. K jejich analýze bylo využito autoregresního modelu (díky programu Kubios HRV) k získání spektrálních parametrů. Ačkoliv rychlá Fourierova transformace je jednodušší na výpočet, AR model je vhodnější pro spektrální analýzu takto krátkých záznamů.

Kettels a kol. [42] ukázali ve své studii, že izolace plicních žil pomocí kruhů v jejich ústí vede k akutnímu zvýšení tepové frekvence (ta byla signifikantně vyšší na konci výkonu než na začátku: 62 ± 9 tepů/min vs. 54 ± 8 , podobně jako tomu bylo u našich pacientů v PVI a GP skupině) a k útlumu krátkodobé HRV. Wang a kol. [43] zjistili, že HRV parametry významně poklesnou jak při segmentální, tak při antrální izolaci plicních žil (např. parametr LF/HF pokles významně v obou případech, což bylo podobné k našemu pozorování, kdy LF/HF také pokleslo v PVI a GP skupině). Podobně Suwalski a kol. [44] ukázal podobný pokles u poměru LF/HF po epikardiální izolaci plicních žil, která byla prováděna během aortokoronárního bypassu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a současnou FS. Z výše zmíněného vyplývá, že PVI samostatně (bez cíleného zaměření na GP) je spojeno se změnami v HRV, což ukazuje na fakt, že izolace plicních žil je spojena alespoň částečně s ablací GP. Poškozením

autonomního systému se vysvětluje dle některých autorů taktéž část efektu PVI - tedy že efekt na eliminaci FS není jen absencí startérů arytmie z plicních žil po jejich izolaci, ale taktéž právě „necíleným“ ovlivněním autonomního nervového systému, který má svoje zakončení v síni právě v antrálních oblastech plicních žil. Naše výsledky jsou konzistentní s těmito výzkumy. Jedinou skupinou, u které nebyl pozorován statisticky významný nárůst tepové frekvence, byla Hybridní skupina. Poměr LF/HF (viz obrázek 2.6) jako akceptovaný parametrem sympatovagální rovnováhy signifikantně poklesl jak u PVI tak GP skupiny, což ukazuje na vliv ablace na autonomní tonus. Změny v obou skupinách (PVI a GP) jsou velmi podobné, což může poukazovat na skutečnost, že endokardiální izolace plicních žil provedená antrálně je ve skutečnosti spojena s podobnými změnami ve variabilitě srdeční frekvence, které jsou přítomny při dodatečných ablacích GP. V porovnání k těmto skupinám se ukázalo, že poměr LF/HF se nezměnil v Hybridní skupině. Naneštěstí nemůžeme porovnat poměr LF/HF u pacientů v Hybridní skupině před a po kardiochirurgickém zákroku, protože většina pacientů měla FS na začátku torakoskopické operace. Nicméně naše výsledky poukazují na to, že poměr LF/HF na začátku katetrizačního výkonu v Hybridní skupině byl statisticky významně nižší než u pacientů v PVI a GP skupině (Hybridní sk.: $0,4 \pm 0,4$ vs. PVI sk. $1,7 \pm 1,5$, $p < 0,001$ a vs. GP sk. $2,5 \pm 2,3$, $p < 0,001$).

Jak je ukázáno na obrázku 2.1, ablační katetr COBRA Fusion je při standardní epikardiální ablaci umístěn přes předpokládaná místa GP. Šířka a hloubka katetru Cobra (5 x 5 mm) s ablační lézí o šířce 15-20 mm představuje dostatečně velké množství ablované perikardiální tkáně. Během epikardiální ablace tedy dochází přímo k poškození epikardiálně umístěných GP. Zřejmě tedy dochází k neúmyslnému poškození GP. Naproti tomu při endokardiální ablaci dochází k poškození GP pouze díky zahřátí pomocí vedení tepla skrz tkáň. Pokud ale jsou GP poškozeny již díky kardiochirurgickému zákroku, následná katetrizační ablace zacílená na GP nevede ke změně ve variabilitě srdeční



Obrázek 2.6: Parametr LF/HF pro jednotlivé skupiny před a po výkonu

frekvence. Toto tvrzení je naším závěrem a vysvětlením, proč nedochází ke změnám v parametrech HRV u Hybridní skupiny.

2.1.4 Závěr

Vagové odpovědi a změny v autonomním nervovém systému byly pozorovány v PVI a GP skupině v podobném rozsahu. Z toho vyvodíme, že antrální izolace plicních žil (i bez cílené ablace GP) je spojená s částečným poškozením GP. Dále cílená ablace GP u pacientů po torakoskopické ablaci nemá žádný efekt na měřené HRV parametry, což je dáno již předchozím poškozením při torakoskopické ablaci. Dalším závěrem je fakt, že torakoskopická ablace pomocí katetru COBRA Fusion vede k neúmyslnému poškození GP. Zda má necílená ablace GP klinický význam se usuzovat nedá, ale je pravděpodobné, že část velmi dobrého efektu hybridní ablace je dána i poškozením GP při epikardiální torakoskopické ablaci.

2.1.5 Limitace studie

Značnou limitací této studie je množství pacientů, které jsme zařadili do hybridní skupiny. K hybridnímu zákroku jsou u nás referováni

pouze pacienti se symptomatickou perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS. Navíc ne všichni pacienti měli sinusový rytmus na začátku elektrofyziologického výkonu, a proto nemohli být do studie zařazeni. Další limitací je nemožnost získání EKG záznamu před kardiochirurgickou operací, protože naprostá většina pacientů má přítomnou FS. Dále také rozdílnost pacientů byla problémem, protože většina pacientů v PVI a GP skupině měla paroxysmální FS, u které se může efekt izolace plicních žil lišit. Nicméně studie byla zcela konzistentní s našimi léčebnými postupy, kdy k hybridnímu výkonu jsou referováni pouze pacienti s perzistentní a dlouhodobě perzistentní FS, zatímco ti s paroxysmální formou FS podstupují katetrizační zákrok.

2.2 Studie APOFIS

Pooperační fibrilace síní je jednou z nejčastějších komplikací u kardiochirurgických pacientů vyskytujících se v prvních dnech po operaci, která je spojena s prodloužením hospitalizace a horším pooperačním průběhem. Předpokládá se, že ke vzniku pooperační fibrilace síní přispívá mnoho faktorů, přesné příčiny ale jasné nejsou. Cílem studie proto bylo zjistit předoperační prediktory výskytu této komplikace. Do studie APOFIS byli zařazováni pacienti v období od března 2015 do září 2016, kteří podstupovali kardiochirurgickou operaci. Vstupním kritériem byla předchozí nepřítomnost fibrilace síní.

2.2.1 Metodika

Pacienti byli do studie APOFIS zařazováni a následně i operováni na Kardiochirurgické klinice 3.lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Kritérii pro zařazení byla indikace ke klasickému kardiochirurgickému výkonu (nejčastěji se jednalo o operace aortokoronárního bypassu pro ischemickou chorobu srdeční, operace srdečních chlopní pro jejich získané vady či kombinace) a přítomnost sinusového rytmu v den přijetí. Vylučovacími kritérii bylo urgentní provedení operace, jiný než sinusový rytmus při přijetí, přítomnost implantovaného kardiostimulátoru či defibrilátoru, anamnéza fibrilace síní v minulosti.

Vlastní operační výkony byly prováděny vždy v celkové anestezii. Standardním přístupem byla střední sternotomie, u vybraných výkonů pak i horní parciální sternotomie. Většina výkonů probíhala za použití přístroje pro mimotělní oběh a za kardioplegické srdeční zástavy. Menší množství výkonů bylo provedeno bez mimotělního oběhu, jednalo se vždy o chirurgickou revaskularizaci myokardu (tzv. off-pump aortokoronární bypass). Po výkonu byli pacienti převezeni na resuscitační oddělení kliniky a po stabilizaci dechových, oběhových a dalších parametrů a postupném nabytí vědomí byli extubováni, nejčastěji za

několik hodin po operaci.

Pacientům, kteří podstupovali kardiochirurgický operační zákrok byly provedeny den před operací krevní odběry a bylo jim natáčeno 2 hodiny EKG, zjištěna farmakologická léčba a anamnéza předchozích onemocnění.

EKG bylo nahráváno systémem VLV (viz obrázek 2.7) vytvořeným na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT. Jedná se o multifunkční biotelemetrický systém pro podporu monitorování psychofyziologického stavu člověka. Umožňuje kontinuální mobilní snímání vybraných fyziologických parametrů současně. Je schopen nahrávat EKG, dechovou křivku, kožní odpor, myopotenciály či pohybovou aktivitu. Systém je složen ze snímací jednotky, translační jednotky (wifi access point) a jedné řídicí a zároveň sběrné jednotky (notebook). Přenáší se v něm plný proud digitalizovaných signálů, nikoliv pouze spočítané parametry, což umožňuje zachování kompletní informace k podrobné analýze a výzkumu. Pro naše účely byl systém upraven, aby byl schopen snímat 2 kanály EKG.



Obrázek 2.7: Ukázka systému VLV vytvořeného na Fakultě biomedicínského inženýrství ČVUT

Jednotlivé svody byly umístěny do III. mezižebří vlevo od sternu a dále poté jako klasické svody V2, V5 a V6. Systém tedy snímal 2 bipolární svody EKG po dobu 2 hodin. Vyhodnocení naměřených dat probíhalo off-line. Informace byly ukládány do textového souboru s příponou .csv (Comma-separated values). Tyto soubory byly speciálně vytvořeným programem přetransformovány do podoby, kterou bylo možné načíst programem Kubios HRV k dalšímu zpracování.

V programu Kubios HRV byly všechny nahrávky vizuálně prohléd-

nuty a zkontrolovány. Bylo nutné zajistit, aby byly detekovány správně všechny normální QRS komplexy a vyloučeny z analýzy komplexy způsobené předčasnou síňovou či komorovou aktivitou. Ne všechny soubory měly přesně délku 2 hodin, proto nahrávky byly rozděleny do 15minutových intervalů vždy posunutých o 1 minutu. Výsledky HRV analýzy vytvořené programem Kubios HRV byly ukládány do textových souborů. Z důvodu velkého množství informací jsem vytvořila program, který je schopen daná data různě zpracovávat a ukládat.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle toho, zda se u nich v časném období po kardiochirurgickém zákroku fibrilace síní vyskytla či nevyskytla (FiS a NoFiS skupina). Porovnávány byly nejprve základní demografické a klinické parametry, následně taktéž parametry HRV analýzy mezi oběma skupinami. Cílem bylo najít prediktory pooperační FS mezi předoperačními parametry.

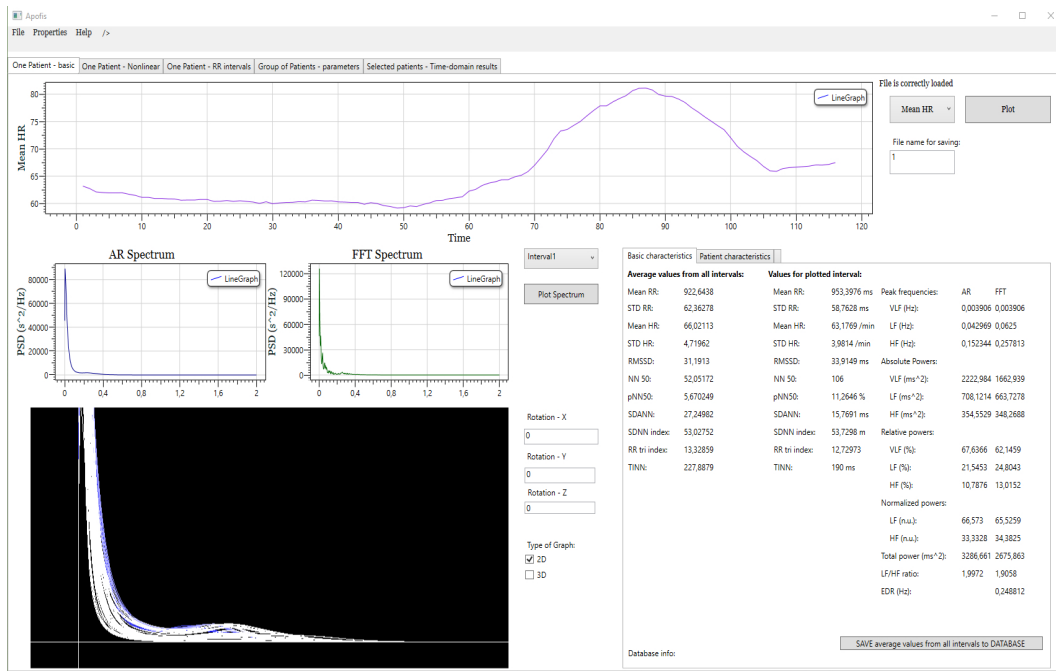
Spojité proměnné byly testovány testem normality. V případě splnění normality byl použit t-test. Dále byly použity kontingenční tabulky pro kvalitativní proměnné a Pearsonův chí-kvadrát test, pokud byla četnost výskytu znaku > 5 . Pokud se znak ve skupině objevoval < 5 , byl použit k výpočtu Fisherův test. Dále byla využita multivariantská logistická regrese. Proměnné do modelu byly vybrány podle výsledků t-testů a kontingenčních tabulek (hodnoty $p < 0,05$) podle zobecněných lineárních modelů, obecných lineárních modelů a podle obecných modelů diskriminační analýzy. Z nich byl složen model pro multivariantskou logistickou regresi, podle něhož byli klasifikováni pacienti, u nichž se objevila nebo neobjevila pooperační fibrilace síní.

2.2.2 Vytvořený program

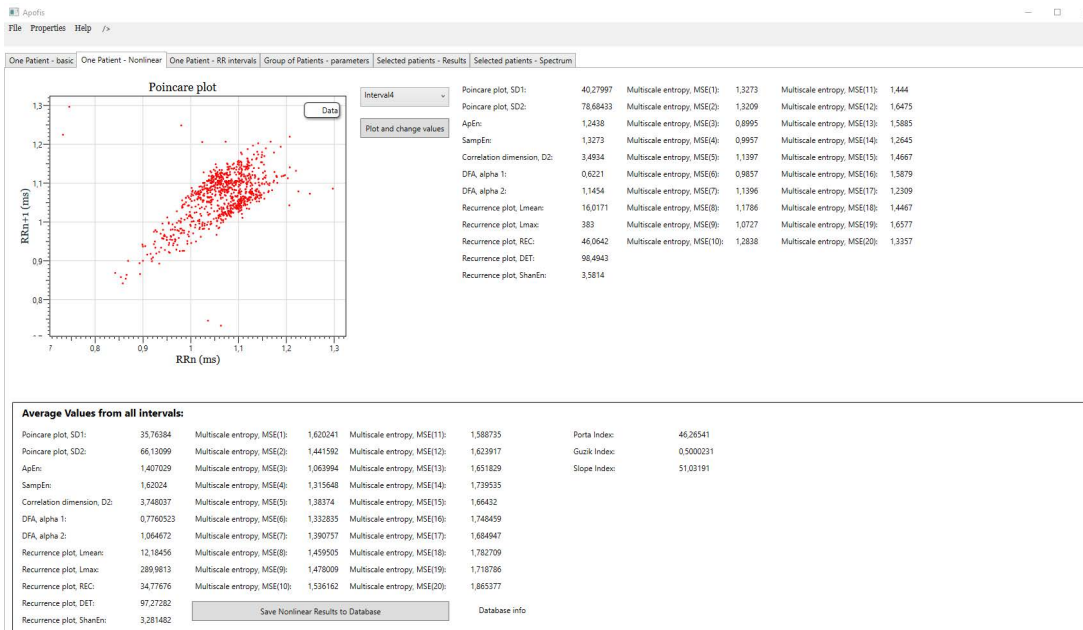
Program pro zpracování dat byl vytvořen pomocí programovacího jazyka C# a pomocí .NET Framework 4 a jako grafické prostředí využívá WPF. Dále bylo použito SQL databáze k ukládání dat a k jejich snadnějšímu použití. Vytvořený program je schopen načíst textový soubor s vyhodnocenými daty od jednoho pacienta (soubor vy-

tvořený díky exportu z Kubios HRV) a dále je analyzovat a vypočítat další parametry, vše následně uložit do lokální databáze, a v neposlední řadě prohlížet, hledat, filtrovat a exportovat zpracované parametry, které jsou uloženy v databázi. Po startu programu se uživatel ocitne na úvodní obrazovce, která slouží k načtení vstupního souboru s daty. Po načtení souboru se zobrazí několik grafů (viz obrázek 2.8). V horním je možné si prohlížet jednotlivé průměrné hodnoty parametrů z časové oblasti z jednotlivých intervalů, jak se vyvíjely v čase. Dále jsou zobrazena spektra pro vybraný interval vypočítaná pomocí autoregresního modelu nebo pomocí rychlé Fourierovy transformace. Spodní graf s černým pozadím je 3D graf vytvořený pomocí knihovny OpenGL, který zobrazuje jednotlivá spektra pro jednotlivé intervaly, jak se vyvíjela v čase. Je možné tento graf zobrazit také jako 2D graf, aby bylo dobře vidět, zda nějaký interval výrazně nevybočuje svými hodnotami. V pravé dolní části jsou dvě záložky, kdy na první z nich jsou vypsány základní charakteristiky souboru - průměrné hodnoty parametrů v časové oblasti pro celý soubor, hodnoty z časové oblasti pro interval, od kterého se zobrazují spektra a parametry spektra pro oblast velmi nízkých, nízkých a vysokých frekvencí. Do druhé záložky je možné vyplnit základní informace o pacientovi - věk, BMI, váha, parametry z transthorakálního ultrazvuku srdce, předchozí anamnézu, užívané léky. Údaje z těchto dvou záložek je možné uložit do lokální SQL databáze.

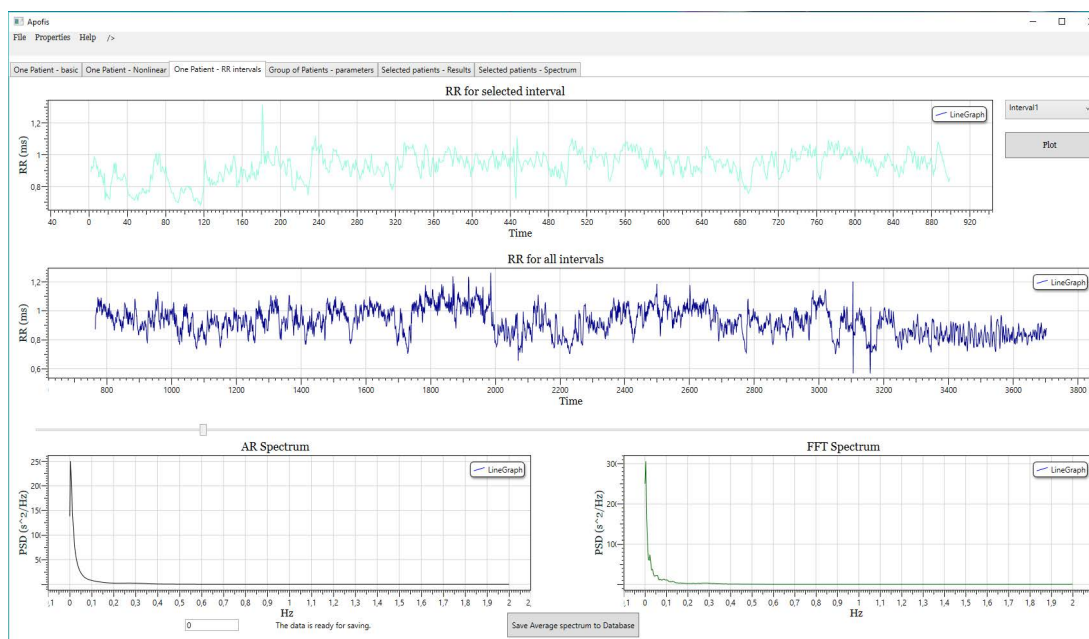
Na druhé velké záložce *One Patient - Nonlinear* (viz obrázek 2.9) se zobrazují hodnoty z nelineární analýzy pro daný soubor - SD1, SD2, ApEn... (více o jednotlivých parametrech výše). Na grafu je možné zobrazit Poincareho mapy pro jednotlivé intervaly záznamu. Vedle grafu jsou uvedeny parametry pro konkrétní vybraný interval. Ve spodní části jsou uvedeny průměrné hodnoty pro celý soubor. Program dle výše uvedených vzorců počítá Portův, Guzikův a Slope index (viz rovnice 1.27, 1.29, 1.32). Průměrné hodnoty lze opět uložit do SQL databáze.



Obrázek 2.8: Úvodní okno po načtení zpracovaných dat od pacienta



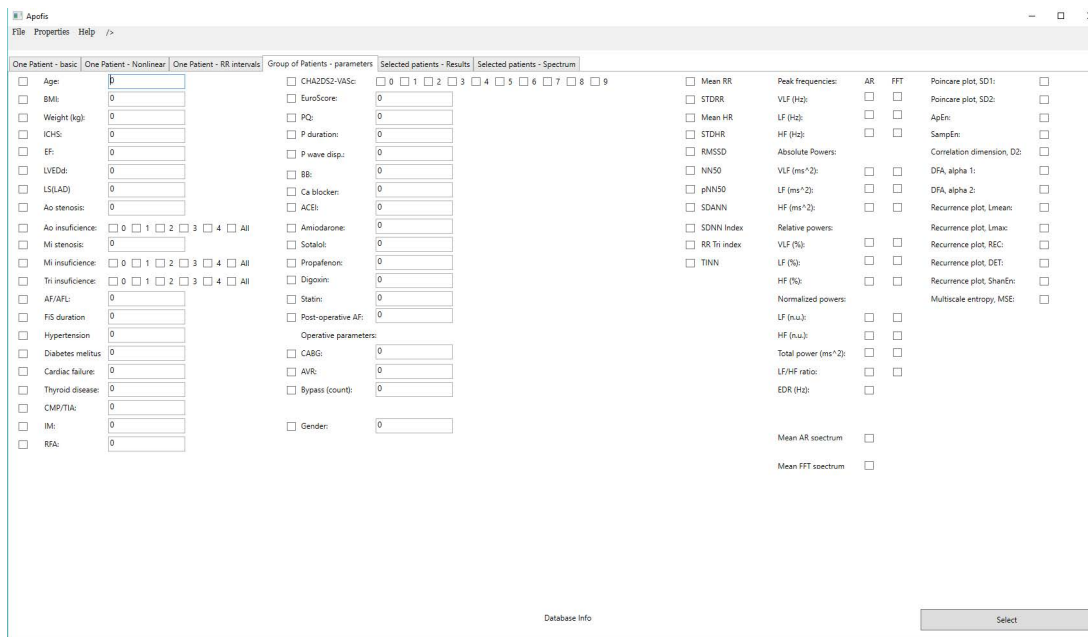
Obrázek 2.9: Záložka programu s nelineárními hodnotami



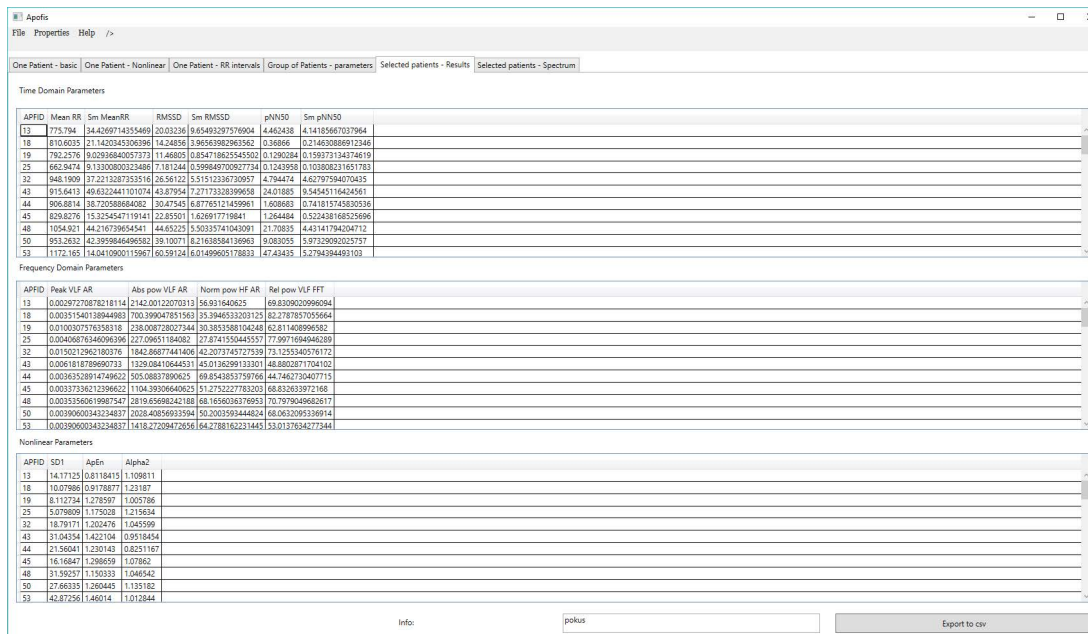
Obrázek 2.10: Záložka programu, která zobrazuje RR intervaly a průměrná spektra pro celý soubor

Třetí záložka *One Patient - RR intervals* (viz obrázek 2.10) slouží pro zobrazení jednotlivých RR intervalů pro vybraný časový interval a k zobrazení všech RR intervalů celého souboru. Ve spodní části jsou zobrazená průměrná spektra z celého souboru pacienta. Levý graf zobrazuje spektrum vypočítané pomocí autoregresního modelu, zatímco pravý graf zobrazuje spektrum získané rychlou Fourierovou transformací. Číselné hodnoty z grafů je možné také uložit do SQL databáze.

Další záložka s označením *Group of Patients* (viz obrázek 2.11) slouží pro opětovné získání dat z SQL databáze. Pro návrh databáze bylo použito Microsoft SQL Server Management Studio. Databáze se skládá ze 6 tabulek. První z nich je *PatientInfo*. Do této tabulky se ukládají jednotlivé základní informace o pacientovi jako jsou věk, BMI, váha, echokardiografické parametry či předchozí anamnéza. Do druhé tabulky s názvem *MeanHRVParameters* jsou ukládány průměrné parametry a jejich směrodatné odchylky z časové oblasti pro jednotlivé pacienty. Mezi tyto parametry patří průměrná tepová frekvence, RMSSD či pNN50 aj. Třetí tabulku *MeanFrequencyDomainResults* tvoří parametry z frekvenční analýzy. Jedná se například o hodnotu



Obrázek 2.11: Záložka programu, která slouží k třídění dat získaných od pacientů



Obrázek 2.12: Záložka s výpisem výsledků specifikovaných dle vstupních kritérií

The screenshot displays the Apolis software interface. At the top, there is a menu bar with 'File', 'Properties', and 'Help'. Below it is a toolbar with an 'Export to csv' button. The main area contains two tables. The first table is titled 'Values Mean AR Spectrum' and the second is 'Values Mean FFT Spectrum'. Both tables have columns for 'patientID', 'spectrum', 'ID', and 12 frequency bands (F1-F12). The data in the tables consists of numerical values for each parameter across different patient and spectrum entries. At the bottom of the interface, there is an 'Info:' label and a text input field containing the word 'pokus'.

Obrázek 2.13: Záložka s výpisem číselných hodnot amplitud a frekvencí pro vybrané pacienty

frekvence s maximální amplitudou pro jednotlivá frekvenční pásma nebo o absolutní, relativní či normalizované výkonové hustoty. Do dalších dvou tabulek *MeanARSpectrum* a *MeanFFTSpectrum* jsou ukládána průměrná spektra celých souborů získaná pomocí AR modelu nebo FFT analýzy. Průměrná spektra vznikla zprůměrováním spekter pro jednotlivé 15minutové intervaly od daného pacienta. Poslední tabulku *NonlinearResults* tvoří parametry z nelineární oblasti jako je SD1, SD2 či ApEn. Jednotlivý význam parametrů byl již uveden dříve. Databáze byla tvořena s ohledem na snadné třídění informací o jednotlivých pacientech. V levé části záložky *Group of Patients* je možné si zvolit základní parametry hledaných pacientů. V pravé části jsou výsledky, které chci získat od pacientů splňujících základní parametry. Pro větší názornost uvedu příklad. Zajímají mě pouze pacienti, kteří užívali betablokátor (zaškrtnu sloupec BB a musí být 1, což značí, že lék užívali, kdyby se vyplnila hodnota 0, tak naopak lék neužívali), měli srdeční selhání a hypertenzi. Vyberu tedy tyto parametry zaškrtnutím. Dále od těchto pacientů mne zajímá třeba jenom průměrná tepová frekvence, pNN50 a SD1. Tyto parametry vyberu zaškrtnu-

tím hodnot v pravé části záložky. Stisknu tlačítko *Select* a program mi projde databázi, najde požadované hodnoty od vytríděných pacientů a vypíše mi je do záložky *Selected patients - Results* (viz obrázek 2.12). Na této záložce je možné vybrané výsledky uložit do souboru s příponou .csv. Tyto soubory je poté možné dále zpracovávat např. v programu Microsoft Excel.

Poslední záložka *Selected patients - Spectrum* (viz obrázek 2.13) slouží pro vypsání číselných hodnot amplitud a frekvencí pro jednotlivá průměrná spektra od daných pacientů. Tyto hodnoty lze také uložit do souboru s příponou .csv.

2.2.3 Výsledky

Celkem se studie zúčastnilo 255 pacientů podstupujících kardiologickou operaci. Pokud měl pacient v předchozí anamnéze fibrilaci síní nebo se jednalo o akutní výkon, nemohl být pacient do studie zařazen. Každému pacientovi byla odebrána krev, provedeno ultrazvukové vyšetření srdce a podstoupil dvouhodinové nahrávání EKG pro účely HRV analýzy.

Do HRV analýzy mohlo být zařazeno pouze 221 pacientů (z toho 55 žen). Ostatní museli být vyloučeni z důvodu kvality nahraného EKG záznamu. Z nich se u 83 (37,5%) vyskytla v časné pooperační době fibrilace síní. Tuto skupinu jsme označili jako FiS skupinu. Zbylých 138 pacientů, u kterých se pooperační fibrilace nevyskytla, jsme označili jako NoFiS skupinu.

Tabulka 2.3: Základní charakteristika pacientů

Parametr	FiS skupina	NoFiS skupina	p
<i>Pohlaví a další obecné parametry</i>			
Počet	83	138	
Ženy	26 (31%)	29 (21%)	0,09
Muži	57(69%)	109(79%)	
<i>pokračování na následující straně</i>			

pokračování tabulky z předchozí strany

Parametr	FiS skupina	NoFiS skupina	p
Věk	69,6 ± 8,7	63,1 ± 10,5	<0,001
Hmotnost	86,2±15,9	85,8±17,2	0,9
<i>BMI</i>	30,2 ± 4,6	29,2 ± 4,9	0,2
<i>Echokardiografické parametry</i>			
Ejekční frakce (%)	54,7 ± 10,3	53,9 ± 10,6	0,6
Průměr levé komory (mm)	51,5 ± 7,3	51,4 ± 7,6	0,9
Průměr levé síně (mm)	41,4 ± 6,2	40,1 ± 5,9	0,1
Mitrální vada ¹	9	11	0,5
Aortální vada	26	33	0,2
Trikuspidální vada	5	3	0,1
<i>Další onemocnění</i>			
ICHS	67	114	0,7
Hypertenze	63	106	0,9
Diabetes mellitus	29	40	0,4
Srdeční selhání	5	11	0,4
Onemocnění štítné žlázy	8	9	0,4
CMP/TIA ²	10	9	0,2
Infarkt myokardu	24	58	0,046
Plicní onemocnění	13	14	0,2
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,2 ± 1,6	2,5 ± 1,4	0,001
<i>Léky při příjmu</i>			
Betablokátory	64	109	0,743
Ca blokátory	14	29	0,45
ACE inhibitory	53	89	0,92
<i>Výsledky biochemie před výkonem</i>			
Hemoglobin [g/l]	134,9 ± 14,9	136,9 ± 15,2	0,3
Leukocyty [x10 ⁹ /l]	8,33 ± 3,84	7,78 ± 2,07	0,2
<i>pokračování na následující straně</i>			

pokračování tabulky z předchozí strany

Parametr	FiS skupina	NoFiS skupina	p
Na [mmol/l]	139,3 ± 2,8	138,8 ± 4,1	0,3
K [mmol/l]	4,4 ± 0,4	4,3 ± 0,3	0,2
Kreatinin [μ mol/l]	92,7 ± 24,4	91,7 ± 24,2	0,8
Urea [mmol/l]	6,2 ± 2,5	5,8 ± 4,3	0,5
CRP [mg/l]	6,4 ± 17,3	6,2 ± 13,4	0,9

Charakteristika operace

Aortokoronární by-pass	48	96	0,076
Operace některé chlopně	19	27	0,555
Smíšený výkon (by-pass + chlopeň)	16	15	0,081
Výkon na aortální chlopni	27	31	0,099
Výkon na mitrální chlopni	9	12	0,598
Výkon na trikuspidální chlopni	3	3	0,523

Všechny hodnoty jsou uvedeny buď jako počet nebo průměr ± směrodatná odchylka

¹Popis chlopenních vad byl zjednodušen ze standardního systému 0 - žádná, stopová, 1 - lehká, méně až středně významná, 2 - středně významná, 3 - středně až více významná, 4 - významná na žádná (stupeň 0,1) nebo přítomná (stupně 2,3,4)

²CMP - cévní mozková příhoda, TIA - transitorní ischemická ataka

Ve skupině FiS bylo 26 (31 %) žen, zatímco ve druhé skupině jich bylo 29 (21 %, p = 0,09). Ze základních charakteristik byl statisticky významný věk pacientů. Pacienti, u nichž se objevila PoAF byli starší (FiS sk. 69,6 ± 8,7 vs. NoFiS sk. 63,1 ± 10,5, p <0,001). Z dalších

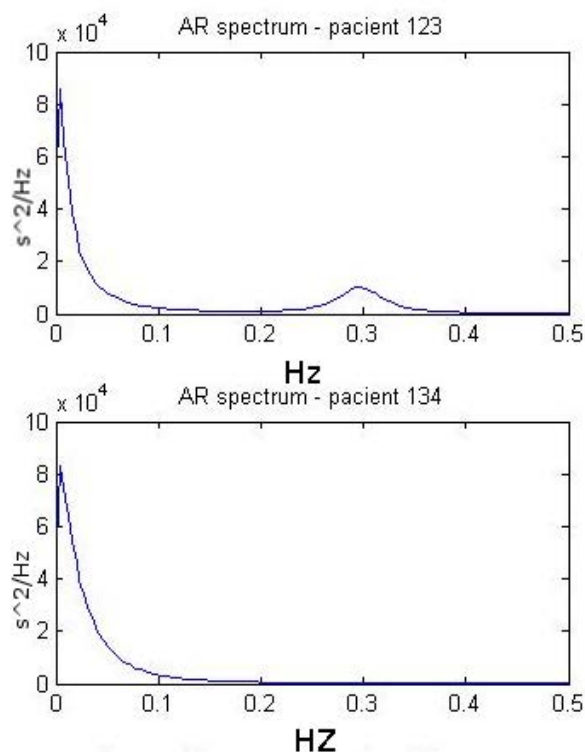
parametrů infarkt myokardu (IM) vyšel statisticky významně. Také pacienti s PoAF měli vyšší koeficient CHA_2DS_2-VASc (FiS sk. $3,2 \pm 1,6$ vs. NoFiS sk. $2,5 \pm 1,4$, $p = 0,001$), který představuje škálu hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 2.3.

Pacientům bylo den před operací v odpoledních hodinách nahráváno po dobu 2 hodin EKG, které bylo dále analyzováno. Všichni pacienti během nahrávání leželi klidně na lůžku. Z analýzy variability srdeční frekvence byly získány parametry pro časovou a frekvenční oblast a dále nelineární parametry. Průměr RR intervalů ve FiS skupině byl 910 ± 122 ms a v NoFiS skupině 935 ± 152 ms ($p = 0,2$). Statisticky významným parametrem v časové oblasti je RR Tri index (HRV Triangular index, což je integrál histogram RR intervalů dělený výškou histogram), který byl pro FiS skupinu $10,4 \pm 4$ a v NoFiS skupině 11 ± 4 ($p = 0,048$). Další parametry pro časovou oblast jsou uvedeny v tabulce 2.4.

Z elektrokardiogramu se dá také odvodit dechová frekvence EDR (z anglického electrocardiogram derived respiration). Rozdíl mezi skupinami nám vychází těsně nad hranicí významnosti (FiS sk. $0,227 \pm 0,043$ Hz vs. NoFiS sk. $0,215 \pm 0,014$ Hz, $p = 0,057$)

Tabulka 2.4: Parametry získané pomocí HRV analýzy - Časová oblast

Parametr	FiS skupina	NoFiS skupina	p
\overline{RR} [ms]	910 ± 122	935 ± 152	0,2
\overline{HR} [tepů/min]	67 ± 9	66 ± 10	0,4
RMSSD [ms]	27 ± 23	32 ± 31	0,2
NN50 [počet]	57 ± 96	77 ± 93	0,1
pNN50 [%]	$6,4 \pm 12$	9 ± 11	0,2
RR Tri index	10 ± 4	11 ± 4	0,048
TINN [ms]	173 ± 72	181 ± 99	0,5



Obrázek 2.14: Ukázka dvou typů spekter. Na horním grafu typ 1 a na dolním grafu typ 2

Z frekvenční analýzy vyšel jako statisticky významný parametr Absolutní výkon v nízkofrekvenčním pásmu (FiS sk. $425 \pm 516 \text{ ms}^2$ vs. NoFiS sk. $723 \pm 1306 \text{ ms}^2$, $p = 0,049$, vypočítáno pomocí AR) a to spočítaný jak pomocí autoregresního modelu tak pomocí rychlé Fourierovy transformace. Hodnoty pro další parametry jsou uvedeny v tabulce 2.5. Dále byly porovnávány tvary spekter získané pomocí autoregresního modelu u jednotlivých pacientů. Tvary byly rozděleny do dvou hlavních skupin, jak je vidět na obrázku 2.14. Ve skupině FiS bylo 14 spekter typu 1 a 69 spekter typu 2. Ve skupině NoFiS bylo 103 spekter typu 1 a 35 spekter typu 2. Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl.

Tabulka 2.5: Parametry získané pomocí HRV analýzy - Frekvenční oblast

Parametr	FiS skupina	NoFiS skupina	p
EDR [Hz]	0,227 ± 0,043	0,215 ± 0,041	0,057
<i>Výpočty pomocí autoregresního modelu</i>			
Maximální frekvence VLF [Hz]	0,0054 ± 0,0038	0,0056 ± 0,0039	0,7
Maximální frekvence LF [Hz]	0,044 ± 0,004	0,043 ± 0,001	0,3
Maximální frekvence HF [Hz]	0,23 ± 0,06	0,23 ± 0,06	0,5
Absolutní výkon VLF [ms ²]	1764 ± 1940	2625 ± 5120	0,2
Absolutní výkon LF [ms ²]	425 ± 516	723 ± 1306	0,049
Absolutní výkon HF [ms ²]	335 ± 905	609 ± 2063	0,3
Celkový výkon [ms ²]	2556 ± 2673	3836 ± 7363	0,1
LF/HF	2,99 ± 2,44	2,83 ± 2,01	0,6
<i>Výpočty pomocí FFT</i>			
Maximální frekvence VLF [Hz]	0,006 ± 0,003	0,006 ± 0,003	0,6
Maximální frekvence LF [Hz]	0,053 ± 0,011	0,053 ± 0,008	0,9
Maximální frekvence HF [Hz]	0,25 ± 0,05	0,24 ± 0,05	0,5
Absolutní výkon VLF [ms ²]	1599 ± 1619	2424 ± 4979	0,4
Absolutní výkon LF [ms ²]	437 ± 533	751 ± 1358	0,04
Absolutní výkon HF [ms ²]	326 ± 881	462 ± 1322	0,3
Celkový výkon [ms ²]	2365 ± 2410	3639 ± 7185	0,1
LF/HF	3,3 ± 2,8	3,14 ± 2,3	0,6

Z nelineárních parametrů jako statisticky významný se jeví SD2 (FiS sk. $60,5 \pm 24,6$ ms vs. NoFiS sk. $72,9 \pm 40$ ms, $p = 0,01$), Slope index (FiS sk. $52,9 \pm 1,6$ vs. NoFiS sk. $52,4 \pm 1,2$, $p = 0,003$) a D2 (FiS sk. $1,2 \pm 0,9$ vs. NoFiS sk. $1,6 \pm 1,1$, $p = 0,005$). Ostatní nelineární parametry jsou uvedeny v tabulce 2.6.

Tabulka 2.6: Nelineární parametry získané pomocí HRV analýzy

Parametr	FiS skupina	NoFiS skupina	p
SD1 [ms]	$19,4 \pm 16,8$	$23,3 \pm 22$	0,2
SD2 [ms]	$60,5 \pm 24,6$	$72,9 \pm 40$	0,01
SD1/SD2	$0,31 \pm 0,17$	$0,32 \pm 0,2$	0,9
ApEn	$1,1 \pm 0,19$	$1,1 \pm 0,2$	0,3
SampEn	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	0,3
Porta index	$50,5 \pm 2,6$	$50,3 \pm 2,2$	0,5
Guzik index	$0,5 \pm 0,001$	$0,5 \pm 0$	0,2
Slope index	$52,9 \pm 1,6$	$52,4 \pm 1,2$	0,003
D2	$1,2 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,1$	0,005
α_1	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,3$	0,9
α_2	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	0,3

Tabulka 2.7: Výsledky logistické regrese

Parametr	p	odds ratio
věk	0,016	1,051
Infarkt myokardu	0,057	2,093
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,013	0,341
\overline{RR}	0,026	0,982
\overline{HR}	0,023	0,777
Slope index	0,032	1,625

Jako významné parametry v nám podle modelu multivariantní logistické regrese vyšel věk, infarkt myokardu, CHA_2DS_2-VASc , průměr RR intervalů, průměrná tepová frekvence a Slope index. Více informací v tabulce 2.7.

2.2.4 Diskuze

Výskyt fibrilace síní v časně fázi po kardiochirurgickém zákroku je závažnou komplikací zvyšující délku hospitalizace a mortalitu. V literatuře se uvádí tato komplikace u 10-65 % pacientů.[45] [46] [47]. PoAF se v naší skupině vyskytla u 83 pacientů z celkových 221 analyzovaných, což tvoří 37,5 %.

Přesná příčina vzniku pooperační fibrilace síní není známa, jedná se multifaktoriální problém s řadou rizikových faktorů. Jedním z nich je věk pacienta. S rostoucím věkem vzrůstá i pravděpodobnost výskytu PoAF.[45] [47]. Tato skutečnost se potvrdila i v naší skupině, kdy pacienti ve skupině FiS podstupovali kardiochirurgickou operaci v $69,6 \pm 8,7$ letech, zatímco ve skupině NoFiS byl průměrný věk $63,1 \pm 10,5$ let ($p < 0,001$).

Dalším statisticky významným faktorem je CHA_2DS_2-VASc skóre. Jedná se o škálu hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Maximální získaný počet je 9, kdy je riziko tromboembolie nejvyšší. Body se získávají po jednom za srdeční selhání ($EF < 40\%$), hypertenzi, diabetes mellitus, vaskulární onemocnění, ženské pohlaví a věk 64-74, dva body jsou pacientovi přiřazeny, pokud je starší 75 let a dále pokud prodělal CMP nebo TIA. Pacienti, u nichž je skóre vyšší nebo rovno 2, jsou indikováni k p.o. antikoagulační léčbě, u pacientů s rizikem 1 se antikoagulační léčba spíše doporučuje, pacienti bez rizikových faktorů léčbu nevyžadují. Chua [48] ve své práci uvádí, že procento výskytu pooperační fibrilace síní vzrůstá s rostoucím CHA_2DS_2-VASc skóre. V našem souboru pacientů vyššího CHA_2DS_2-VASc skóre také dosahovali pacienti, u nichž se objevila pooperační fibrilace síní (FiS sk. $3,2 \pm 1,6$ vs. NoFiS sk. $2,5 \pm 1,4$, $p =$

0,001).

Hlavním cílem této části studie APOFIS bylo získat parametry z analýzy variability srdeční frekvence, které by mohly predikovat vznik pooperační fibrilace síní. Parametry z časové oblasti jsou nejintuitivnější a nejjednodušší na výpočet. Nejnázornějším zástupcem této skupiny je tepová frekvence (FiS sk. 67 ± 9 vs. NoFiS sk. 66 ± 10), která se statisticky významně nelišila v obou skupinách. Statisticky významným parametrem byl geometrický parametr RR Tri index (FiS sk. 10 ± 4 vs. NoFiS sk. 11 ± 4 , $p = 0,048$). Tento index se většinou používá k počítačovému vyhodnocování EKG, kdy se v literatuře uvádí, že pokud je RR Tri index $\leq 20,42$, jedná se o sinusový rytmus, pokud je naopak $> 20,42$, jedná se o arytmiu.[49]

Zaměříme-li se na parametry ve frekvenční oblasti, můžeme konstatovat, že pouze parametr absolutní výkon v nízkofrekvenční oblasti (0,04 Hz až 0,15 Hz) se statisticky liší mezi skupinami (FiS sk. $425 \pm 516 \text{ ms}^2$ vs. NoFiS sk. $723 \pm 1306 \text{ ms}^2$, $p = 0,049$, vypočítáno pomocí AR). Obecně se předpokládá, že aktivita sympatiku je spojená s těmito frekvencemi. Z hodnot se dá usuzovat, že u pacientů, u kterých se vyskytla fibrilace síní je nižší aktivita sympatiku než u pacientů, u kterých se v časném pooperačním období fibrilace síní nevyskytla. Na hranici významnosti ($p = 0,057$) se vyskytl parametr EDR (z elektrokardiogramu odvozená dechová frekvence), který byl ve FiS skupině o něco málo vyšší než u druhé skupiny (FiS sk. $0,227 \pm 0,043 \text{ Hz}$ vs. NoFiS sk. $0,215 \pm 0,014 \text{ Hz}$, $p = 0,057$). Z tohoto faktu by vyplývalo, že pacienti s klidnější dechovou frekvencí jsou méně náchylní ke vzniku pooperační fibrilace síní.

Poslední zkoumanou oblastí byly nelineární parametry variability srdeční frekvence. Některé parametry jsme získali díky programu Kubios HRV (např. SD1, SD2...), jiné jsme dopočítali podle výše uvedených vzorců (Guzikův index, Portův index, Slope index). Parametry byly získány z Poincareho map, které zobrazují v grafu výkyvy RR intervalů. Parametr SD1 popisuje prudké změny v RR intervalech a je

spojen s rychlou variabilitou jednotlivých po sobě jdoucích RR intervalů. Tento parametr nám ve skupinách nevyšel statisticky významný. Naproti tomu ale parametr SD2, který je spojen s dlouhodobou variabilitou a je ovlivněn tonem sympatiku i parasympatiku, nám statisticky významně vyšel. Nižší průměrné hodnoty $60,5 \pm 24,6$ ms dosahovala FiS skupina, zatímco průměrná hodnota v NoFiS skupině byla $72,9 \pm 40$ ($p = 0,01$) ms.

Jinými slovy Poincareho mapy popisují asymetrii tepové frekvence. Guzikův, Portův a Slope index popisují vlastnosti RR intervalů nad a pod linii identity. Jsou tedy schopné určit, zda převládají v EKG záznamu zrychlující nebo zpomalující běhy. Pokud by byl Portův index významně vyšší než 50, poukazovalo by to na fakt, že bradykardizující běhy jsou kratší než ty tachykardizující. Z našich výsledků lze říci, že v obou skupinách jsou tyto běhy vyrovnané a nedochází v nich ke statistickému rozdílu (Portův index - FiS sk. $50,5 \pm 2,6$ vs. $50,3 \pm 2,2$, $p = 0,5$). Guzikův index zohledňuje i vzdálenost bodů od line identity. Ani tento parametr nám nevyšel statisticky významně rozdílný mezi skupinami. Oproti tomu Slope index zohledňuje i fázový úhel bodů v Poincareho grafu. Z výsledků Karmakara a jeho skupiny vychází, že je možné mít řadu RR intervalů, které jsou symetrické, pokud jde o odchylky nebo frekvence, avšak jsou asymetrické ve fázi.[22] Podobný fenomén je vidět i v našich výsledcích. Hodnoty Portova indexu se pohybují okolo 50, zrovna tak hodnoty Guzikova indexu se pohybují kolem 0,5. Oproti tomu Slope index vyšel v obou skupinách mírně vyšší než 50, zároveň je mezi skupinami statistický rozdíl. Slope index je ve skupině FiS $52,9 \pm 1,6$ a ve skupině NoFiS je $52,4 \pm 1,2$ ($p = 0,003$).

Posledním parametrem, který nám vyšel jako statistický rozdílný mezi skupinami je korelační rozměr D2. Tento parametr odhaduje minimální počet proměnných pro konstrukci modelu dynamiky systému. Čím více proměnných je nutné pro předpověď časové řady, tím je složitější.[49] Ve skupině FiS nám tento parametr vyšel $1,2 \pm 0,9$, ve druhé skupině se parametr D2 rovnal $1,6 \pm 1,1$ ($p = 0,005$).

Z výsledků logistické regrese vyplývá, že věk je prediktorem výskytu pooperační fibrilace síní. Jedná se o logický parametr, kdy s rostoucím věkem obecně roste i výskyt fibrilace síní. Z výsledků v naší skupině vyplývá, že pacienti po prodělaném infarktu myokardu mají dvakrát vyšší šanci vzniku PoAF. Dalšími statisticky významnými hodnotami jsou průměrná hodnota RR intervalů a průměrná tepová frekvence, což jsou parametry vyjadřující prakticky stejný parametr. Posledním statisticky významným parametrem je Slope index, který je definován jako procento fázových úhlových rozdílů nad linií identity vůči všem úhlovým rozdílům. Jedná se o nejvýraznější parametr z našich vypočítaných hodnot.

2.3 Spektrální analýza síňové složky signálu

Ačkoliv jsi jsem plně vědoma, že tato část zcela nesouvisí s tématem, uvádím ho zde z důvodu ukázky dalšího využití spektrální analýzy v arytmologii. Jedná se o drobnou studii, kterou jsme na III. Interní-kardiologické klinice FNKV dělali v počátcích mého studia.

Atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT) patří k běžně se vyskytujícím arytmiím převážně u pacientů mladšího věku. Tito pacienti mají dualitu AV uzlu, tedy místo jedné „správné“ dráhy mezi síněmi a komorami mají v AV uzlu přítomny dvě dráhy - nejčastěji ve variantě jedné rychlé a jedné pomalé. Zlatým standardem léčby je katetrizační ablace, při které je snaha o zničení pomalé dráhy.

Úspěšnost této metody se pohybuje okolo 95 %.[26] Nicméně riziko kompletního AV bloku z důvodu ablace rychlé dráhy zůstává okolo 1 %.[50] Ačkoliv existují doporučení, jak nalézt správné místo ablace, je to v mnohých případech velmi náročné. Pokud vidíme vhodný signál na ablačním katetru a následuje junkční odpověď během aplikace radiofrekvenční ablace, jedná se o ukazatel úspěchu.[51]

Naším předpokladem bylo, že signál z pomalé dráhy by mohl mít trochu rozdílné vlastnosti a spektrum oproti signálu z okolní oblasti. Pokud by byl mezi signály rozdíl v časové oblasti, mohl by být rozpoznatelný vizuálně. K tomuto účelu byla využita vzájemná korelace, která představuje mnohem citlivější metodu než jen vizuální porovnání. Dále byla provedena spektrální analýza signálu. Předpokládali jsme, že spektrální analýza síňových složek signálů ablačního katetru by mohla poskytnout další informace, které by se daly využít pro přesnější lokalizaci ablačních míst.

2.3.1 Pacienti a metodika

Pacienti

Pacienti s typickou (slow-fast) AVNRT, kteří podstoupili katetrizační ablaci pro tuto arytmii od ledna 2012 do října 2013, byli zařa-

zeni do studie. Retrospektivně byla analyzována síňová složka signálů z ablačního katetru. Získali jsme 70 signálů od 20 pacientů (15 žen, 5 mužů)

Všichni pacienti před výkonem podepsali informovaný souhlas. Důvodem k podstoupení katetrizační ablace byl fakt, že každý pacient měl dokumentovanou supraventrikulární tachykardii na 12 svodovém EKG, o které se předpokládalo, že se jedná o AVNRT a dále všichni vykazovali typické symptomy pro tuto arytmii. Žilní přístup byl zajištěn pomocí pravé femorální žíly. Deseti-polární katetr (Dynamic, Bard, USA) byl umístěn do koronárního sinu (CS) a čtyř-polární katetr byl umístěn do oblasti Hisova svazku (Viking, Bard, USA). Dále 4 mm neproplachový katetr (Alcath, Biotronik, Německo) byl umístěn do pravé komory. Po zavedení katetrů probíhalo základní elektrofyziologické vyšetření, které mělo za cíl vyloučit přídavnou dráhu mezi síněmi a komorami a které naopak mělo hlavní roli v prokázání, že se opravdu jedná o AVNRT, která pacienta trápí. Běžnou praxí pro prokázání přítomnosti AVNRT je její vyvolání. V případě, že nelze arytmii vyvolat na operačním sále, jako důkaz přítomnosti arytmie je tzv. A-H jump (prodloužení AH intervalu o více než 50 ms během) a síňové echo během programové stimulace síní. Tyto důkazy slouží k tomu, aby se mohlo přistoupit ke katetrizační ablaci. Mezi jednotlivými ablacemi jsme testovali, zda je AVNRT stále inducibilní, popř. zda je stále přítomen jump a síňové echo. Na konci zákroku všichni pacienti byli bez inducibilní AVNRT a neměli žádné síňové echo.

Ze studie byli vyloučeni pacienti, u kterých se během výkonu objevila atypická AVNRT nebo u nich došlo ke snížení vodivosti AV uzlu z důvodu suspektního poškození rychlé dráhy během ablace.

Mapování a ablace

K nalezení oblasti pomalé dráhy byl použit elektroanatomický přístup. Mapování začínalo v oblasti mezi trikuspidálním anulem a vstupem do CS. Ablací katétr byl vložen do pravé komory a poté byl

posunován inferiorně a mediálně tak, aby ležel anteriorně vůči vstupu do koronárního sinu. Byl vytahován z komory tak dlouho, až se na distálním páru elektrod objevila malá síňová složka a stále byl viditelný velký komorový signál. Poměr síňové ku komorové složce by se měl pohybovat mezi 1/10 a 1/3.[52] Pokud nebyl odpovídající signál přítomen v této oblasti, byla dále mapována oblast mezi trikuspidálním anulem a vstupem do CS, dokud nebyl nalezen signál s výše uvedenými parametry. Typický signál pomalé dráhy, jak byl popsán Jackmanem a Haissaguerem, mapován nebyl.[53] [54]

Pokud byl nalezen vhodný signál, přešlo se k aplikaci radiofrekvenční (RF) energie (Stockert, Biosense Webster, USA) v teplotně kontrolovaném módu. Dodávaný výkon se pohyboval mezi 30-50 W při dosažení maximální teploty 50°C. Délka aplikace energie se měnila podle odpovědi na ablacii. Očekávanou odpovědí byla přítomnost pomalého junkčního rytmu nebo přítomnost častých junkčních extrasystol. Pokud tato odpověď nebyla pozorována do 20 s, ablace byla ukončena. Pokud naopak odpověď byla vhodná, délka aplikace se prodlužovala až na 60 s. Poté byla testována inducibilita AVNRT nebo přítomnost síňového echa a jumpu. Výkon byl ukončen, pokud dualita AV uzlu nebyla přítomna 15 min po poslední dávce radiofrekvenční energie. Testy v některých případech probíhaly i za přítomnosti isoproterenolu.

K nahrávání povrchového EKG a intrakardiálních signálů bylo použito elektrofyzilogického záznamového zařízení EP LabSystem Pro (Bard, USA). Vzorkovací frekvence pro všechny signály byla 2000 Hz. Každý intrakardiální signál byl filtrován pásmovou propustí mezi 0,1 - 100 Hz s pásmovou zadržím na 50 Hz.

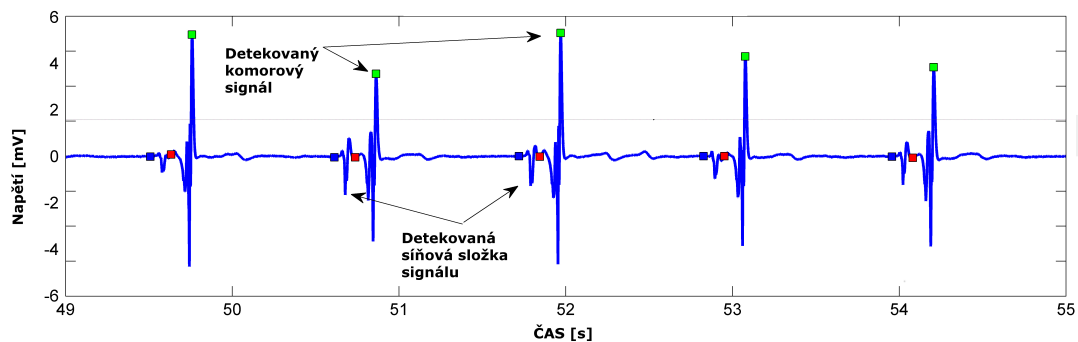
Signály a statistická analýza

Signály z ablačního katetru byly nahrávány po celou dobu výkonu. K analýze se použila část signálu těsně před ablací. Analýza signálů probíhala off-line až po výkonu. Signály byly rozděleny na dvě skupiny. Označili jsme si je jako špatné a dobré v závislosti na odpovědi

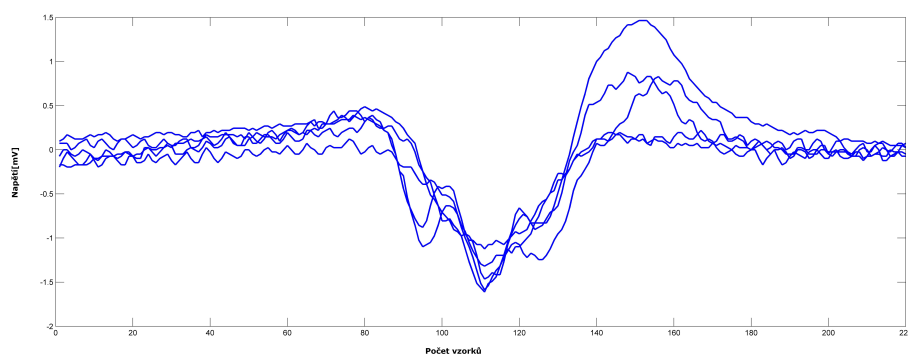
během ablace. Dobré signály (signály z oblasti pomalé dráhy) byly charakterizovány: 1) typickou junkční odpovědí (okolo 60 tepů/min) nebo frekventními ektopickými stahy během RF aplikace a dále 2) po ablaci nebylo přítomno síňové echo a jump. Musely být splněny obě podmínky, aby signál byl klasifikován jako dobrý. Tedy touto ablací muselo dojít k ablaci pomalé dráhy. Signály z míst, kde se aplikovala energie, které nevykazovaly tyto podmínky, byly označeny jako špatné. Tedy při ablaci zde nebyl přítomen junkční rytmus a arytmie byla dále stejně dobře indukovatelná jako před ablací. Každý pacient měl jeden dobrý signál a nejméně jeden (ale většinou více) špatných signálů. Pokud byla energie aplikována dvakrát ve stejném místě, protože zde byla přítomna dobrá odpověď na ablaci, jako dobrý signál byl označen signál před první z těchto ablací. V případě rekurence vedení pomalé dráhy, nebyly označovány další ablace jako správně, aby se předešlo možným změnám signálu v důsledku otoku spojeného s aplikací RF energie.

Matlab R2013a byl použit k analýze získaných signálů. Bylo vytvořeno grafické uživatelské prostředí, ve kterém bylo možné pracovat se signály. Díky námi vytvořenému programu bylo možné načítat vyexportované signály s příponou .txt z Lab-Systemu. Byl analyzován většinou signál o délce 4-6 s těsně před ablací (viz obrázek 2.15). Během této doby bylo detekováno okolo 5 síňových stahů v závislosti na aktuální tepové frekvenci pacienta. Naše analýza se zabývala síňovou složkou signálu. Všechny získané síňové složky od jednoho pacienta měly stejný počet vzorků. U každého signálu bylo nalezeno minimum a signály byly na sebe seskládány podle tohoto minima. Aby byla vyloučena náhodná složka signálu, byly tyto jednotlivé síňové složky zprůměrovány (viz obrázek 2.16 2.17).

Dále bylo vypočítáno spektrum zprůměrované síňové složky pomocí rychlé Fourierovy transformace (FFT). Na závěr byly porovnány signály v časové oblasti pomocí vzájemné korelace. Pokud se korelační koeficient blížil 1, znamenalo to, že signály byly identické, pokud by se koeficient blížil 0, znamenalo by to, že signály jsou na sobě nezávislé.

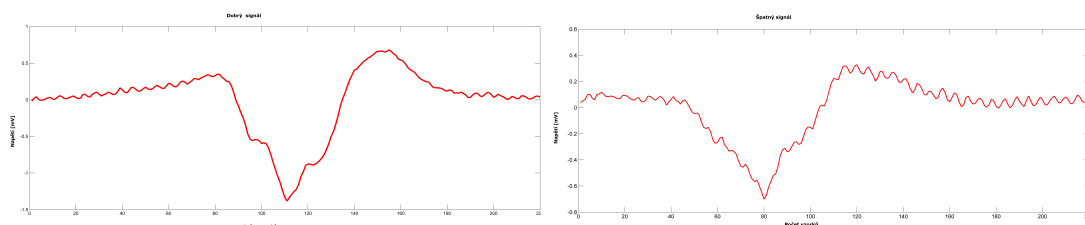


Obrázek 2.15: Záznam analyzovaného signálu těsně před ablací. Zelené čtverce označují detekované QRS signály a mezi modrými a červenými signály je analyzovaný signál síní.



Obrázek 2.16: Detekované síňové složky signálu před ablací. V tomto případě se jedná o dobrý signál. Síňové komponenty jsou synchronizovány podle jejich minim.

Statistická analýza byla provedena v programu SigmaStat 3.5 (Systemat Software, Inc.). Data byla testována Kolmogorovovým-Smirnovovým testem, zda se jedná o normální rozložení. Pokud byl splněn tento test, byly rozdíly testovány t-testem. Hodnota p pro statistickou významnost byla zvolena 0,05.



Obrázek 2.17: Průměrné hodnoty síňové složky signálu pro dobrý a špatný signál.

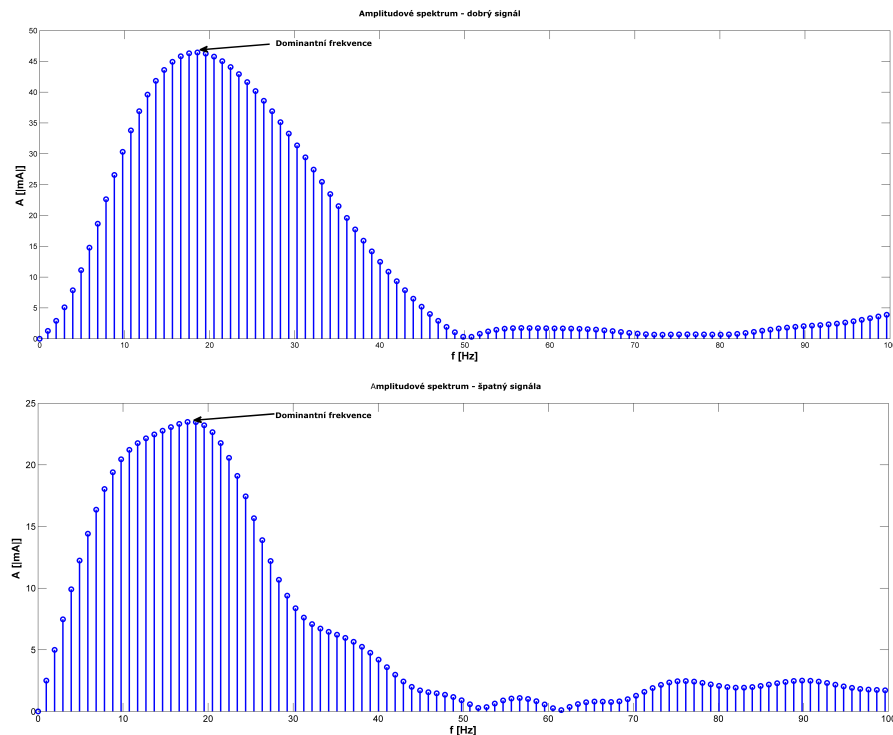
2.3.2 Výsledky

Dvacet pacientů (z toho 15 žen) podstoupilo ablaci pro typickou AVNRT a bylo zařazeno do analýzy. Průměrný věk pacientů byl 57 ± 17 let (v rozmezí 18-83). Ukázka naměřených signálů je uvedena na obrázku 2.16.

Celkem jsme analyzovali 70 signálů, z nichž 20 bylo označených jako dobrých a 50 jako špatných. Průměrný počet špatných signálů na jednoho pacienta byl $2,5 \pm 1,9$ (rozsah 1-7). Z frekvenčního spektra jsme se zaměřili na amplitudové spektrum a dominantní frekvenci z tohoto spektra (viz obrázek 2.18). Dominantní frekvence u dobrých signálů byla v průměru $13,37 \pm 6,78$ Hz, u špatných signálů to bylo $15,79 \pm 6,82$. Mezi skupinami nebyl statistický rozdíl ($p = 0,185$). Korelační koeficient mezi dobrým a špatným signálem byl v průměru $0,65 \pm 0,2$.

2.3.3 Diskuze

Spektrální analýza síňové složky signálu nevedla k dobré diferenciaci mezi dobrými a špatnými signály. Většinou se pro ablaci pomalé dráhy volí elektroanatomický přístup. Existuje ale také i ryze elektrický i ryze anatomický přístup. Který z nich je nejlepší se úplně neví,



Obrázek 2.18: Ukázka amplitudových spekter pro dobrý a špatný signál pro jednoho pacienta.

protože všechny mají víceméně stejnou úspěšnost. Z pohledu elektrofyziologa by se chtělo říct, že ten elektrický by měl být preferovaný, ale ačkoliv Haissaguerre a Jackman [54] [53] popsali, jak by měl vypadat signál pomalé dráhy, každý ho popisuje trochu rozdílným způsobem. U nás se volí elektroanatomický přístup. Tento přístup představuje kombinaci anatomického přístupu (tedy jde o typickou pozici ablačního katetru při dolní části septálního cípu trikuspidální chlopně, která se hodnotí na skioskopii dle vztahu ablačního katetru ke katetru zavedenému do CS (tj. do spodiny Kochova trojúhelníka) a do oblasti Hisova svazku (tj. na vrchol Kochova trojúhelníka)) a morfologie elektrických signálů na ablačním katetru (malá síň a velká komora v poměru 1/3 až 1/10). Většinou je mapována posteroseptální a midseptální oblast. Typická oblast výskytu pomalé dráhy většinou leží ve spodní části Kochova trojúhelníku a rychlá dráha se zde vyskytuje zřídka. [55] Přítomnost ektopických junkčních rytmů během aplikace RF energie je

spojen s velkou pravděpodobností eliminace AVNRT.[56] Při elektroanatomickém přístupu sice nejsou signály pomalé dráhy speciálně mapovány, nicméně malé a široké fragmentované síňové signály mohou být přítomny na ablačním katetru.[57] V případě pomalé dráhy by síňová složka měla být delší než 40 ms.[58]

Čistě elektrický přístup, tedy přesné mapování signálů, které byly dle závěru autorů přisuzovány pomalé dráze byly popsány Haisseague-rem a Jackmanem.[54] [53] Signály pomalé dráhy byly přítomny krátce za síňovou komponentou a při rychlé síňové stimulaci byly více opožděny. Ve vysokofrekvenčních, více komponentových síňových signálech může v terminální části signálu být obsažena i složka pomalé dráhy. Na druhou stranu potenciál pomalé dráhy může být snadno zachycen v pravé síni v posteroseptálním regionu při detailním mapování. Nicméně přítomnost tohoto signálu na ablačním katetru neznamena jednoznačný úspěch ablace.[56]

V naší studii jsme nehledali signály pomalé dráhy, jak je popsal Haissaguerre a jiní. Nicméně jiné přístupy pro ablacii typické AVNRT s podobným úspěchem byly popsány.[57] [59] [60] Na druhou stranu existují i opačné anatomické postupy, jak popsal např. Femenia. Pomocí dvou katetrů bez precizního mapování signálů dosáhl velmi dobré dlouhodobé úspěšnosti.[61] Na druhé straně stojí přístupy s velmi přesným mapováním potenciálů pomalé dráhy. Potenciály mohou být získány pomocí konvenčních přístupů, jak to prokázali Haissaguerre [54] a Jackman [53], nebo pomocí 3D mapování Kochova trojúhelníku. Poslední zmiňovaný přístup by měl umožnit mnohem cílenější ablacii.[62] Ale ani velmi detailní mapování nezajistí se 100% jistotou, že bude spálena pouze pomalá dráha a nic jiného.

Během detailního mapování potenciálů pomalé dráhy mohou být signály snadno nahrány v pravé síni v posteroseptálním regionu. Hirao se svým kolektivem [56] zkoušeli nalézt rozdíl mezi místy s úspěšnou a neúspěšnou ablací pomalé dráhy. Aplikovali energii u pacientů s typickou AVNRT jen v místech se signálem pomalé dráhy. Analyzovali

66 míst (38 úspěšných a 28 neúspěšných). Ablace aplikované více anteriorně nebo s delším intervalem mezi síňovou složkou signálu a signálem pomalé dráhy byly spojeny s vyšší úspěšností eliminace AVNRT. V naší studii výsledky spektrální analýzy dobrých a špatných signálů byly velmi podobné a nebylo je možné použít k diferenciaci signálů spojených s dobrým efektem. Naše výsledky jsou podobné těm Hiraoovým, ačkoliv on nepoužíval spektrální analýzu. Signály se zdají vizuálně stejné pro úspěšné i neúspěšné ablace. To potvrdila i korelace, kdy mezi dobrými a špatnými signály od jednoho pacienta nejsme schopni nalézt výrazný rozdíl.

Z naší studie vyplývá, že síňová složka na ablačním katétru v ideálním místě (místě, ve kterém dochází k eliminaci pomalé dráhy a tím AVNRT) je velmi podobná signálu z místa velmi blízkého pomalé dráze, ale v nichž nedochází k úspěšné ablaci AVNRT.

Závěr

Předkládaná dizertační práce se zabývá variabilitou srdeční frekvence v léčbě fibrilace síní. Její hlavní část je zaměřená na dvě skupiny pacientů. První z nich jsou pacienti podstupující hybridní ablací pro perzistentní formu fibrilace síní a pacienti podstupující katetrizační ablací pro jiné formy fibrilace síní. U těchto skupin byl sledován vliv ablace gangliových plexů během elektrofyziologického vyšetření na variabilitu srdeční frekvence po výkonu oproti stavu na začátku operace. Z našich výsledků vyplývá, že ablace gangliových plexů ztrácí význam u pacientů, kteří již podstoupili kardiochirurgickou operaci pro fibrilaci síní jako součást hybridní léčby tohoto onemocnění. U těchto pacientů dochází zřejmě k neúmyslnému poškození gangliových plexů již během kardiochirurgického zákroku pomocí ablačního instrumentária COBRA Fusion. U těchto pacientů také nebyla pozorována žádná vagová reakce během ablací v anatomických místech gangliových plexů. Oproti tomu ve skupinách podstupujících izolaci plicních žil (s cílenou ablací GP nebo i bez ní) bez předchozího kardiochirurgického zákroku dochází k vagovým reakcím a parametry HRV analýzy se mění. To, že dochází k vagovým reakcím a změnám i ve skupině, u které se cíleně neablují gangliové plexy, vysvětluje jejich anatomické umístění v blízkosti vstupů do těchto žil, kde se nejčastěji provádí izolační linie, tedy zde dochází k neúmyslnému poškození gangliových plexů.

Uvedené výsledky se zaměřovaly na naši první skupinu hybridně léčených pacientů. V současné době stále probíhá možnost hybridní léčby perzistentní a dlouhodobě perzistentní léčby fibrilace síní v našem kardiocentru. Díky výsledkům, které jsme získali touto analýzou, jsme upravili ablační protokol. Nyní již neprobíhá u všech pacientů během elektrofyziologického vyšetření ablace gangliových plexů, protože je nejsme schopni během endokardiální ablace ovlivnit.

Druhou zkoumanou skupinou byli pacienti podstupující kardiochirurgickou operaci, u nichž nebyla v minulosti dokumentovaná fibrilace

síní, ale objevila se u nich v časném pooperačním období. Protože pooperační fibrilace představuje závažnou komplikaci prodlužující délku hospitalizace a zhoršující prognózu pooperačního vývoje onemocnění, je jí věnována velká pozornost. Cílem byla snaha o získání předoperačních parametrů, které by mohly predikovat tuto komplikaci, a vytipování pacientů, u kterých by bylo vhodné se zaměřit např. na lékové sycení, které by výskyt pooperační fibrilace mohlo snižovat. Hlavním cílem této práce bylo zaměřit se na analýzu variability srdeční frekvence, ale byly získány i některé další parametry charakterizující pacienty. V každé oblasti analýzy - časové, frekvenční i nelineární, byly nalezeny parametry, které byly statisticky významné pro vznik pooperační fibrilace síní. Z výsledků logistické regrese jako nejsilnějším parametrem vychází prodělaný infarkt myokardu, který zvyšuje šanci na vznik pooperační fibrilace síní dvojnásobně. Dalším výrazným parametrem byl tzv. Slope index, který také při zvyšující se hodnotě zvyšuje výskyt PoAF.

Pooperační fibrilace síní zůstává i nadále v centru našeho vědeckého zájmu. Ideálním řešením by byl vznik parametru, který by se choval podobně jako CHA₂DS₂-VASc. Tento parametr představuje škálu hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní. Za jednotlivé rizikové faktory jako je hypertenze, diabetes mellitus, prodělaná CMP atd. se pacientovi přiřítají body. Podobně by mohl fungovat námi předpokládaný parametr. Za určité rizikové faktory by se pacientovi načítaly body a pokud by dosáhl určité hodnoty, byla by pro něj pravděpodobnost výskytu pooperační fibrilace síní nejvyšší. Vznik takového rizikového indexu představuje další směr, kterým by se mohl ubírat náš výzkum zabývající se předoperačními faktory pacientů podstupujících kardiologickou operaci.

Závěr práce, ačkoliv není přímo zaměřen na léčbu fibrilace síní, se zabývá využitím spektrální analýzy v další části arytmologie, tj. frekvenční analýzou síňové složky signálu zaznamenaného ablačním kateetrem před ablací v místech pomalé dráhy pro typickou atrioventri-

kulární nodální reentry tachykardii. Kapitola je uvedena pro dokreslení využití tohoto matematického nástroje. V současné době se frekvenční analýza používá i v jiných částech kardiologie a má své nezaměnitelné využití.

Seznam použité literatury

- [1] CALKINS, Hugh, Gerhard HINDRICKS, Riccardo CAPATO, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018, 20(1), e1-e160. DOI: 10.1093/europace/eux274. ISSN 1099-5129. Dostupné z: <https://academic.oup.com/europace/article/20/1/e1/4158475>
- [2] HUNTER RJ, BERRIMAN TJ, DIAB I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circulation. Arrhythmia And Electrophysiology*. 2014, 7(1), 31-8. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000806. ISSN 19413084. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.113.000806>
- [3] SHAH, Syed Raza, Palwasha Ghulam MOOSA, Mazia FATIMA, Rohan Kumar OCHANI, Waqas SHAHNAWAZ, Muhammad Ahmed JANGDA a Syed Arbab SHAH. Atrial fibrillation and heart failure- results of the CASTLE-AF trial. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2018, 8(4), 208-210. DOI: 10.1080/20009666.2018.1495979. ISSN 2000-9666. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2018.1495979>
- [4] HAÏSSAGUERRE M, JAÏS P, SHAH DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal Of Medicine* 1998, 339(10), 659-66 [cit. 2018-07-28]. ISSN 00284793.
- [5] POKUSHALOV, Evgeny, Alex ROMANOV, Pavel SHUGAYEV, Sergey ARTYOMENKO, Natalya SHIROKOVA, Alex TUROV a Demosthenes G. KATRITSIS. Selective

- ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009, 6(9), 1257-1264. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.05.018. ISSN 15475271. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527109005542>
- [6] MACK, Michael J. Current results of minimally invasive surgical ablation for isolated atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009, 6(12), S46-S49. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.08.020. ISSN 15475271. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527109009242>
- [7] COX JL, SCHUESSLER RB, LAPPAS DG a BOINEAU JP. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Annals Of Surgery*. 1996, 224(3), 267-73; discussion 273-5. ISSN 00034932. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1235364/>
- [8] BUDERA P, OSMANČÍK P, TALAVERA D, FOJT R, KRAUPNEROVÁ A, ŽĎÁRSKÁ J, VANĚK T a STRAKA Z. Thoracoscopic, epicardial ablation of atrial fibrillation using the COBRA Fusion system as the first part of hybrid ablation. *Rozhledy v chirurgii: Měsíčník Československé chirurgické společnosti*. 2017, 96(5), 203-208. ISSN 00359351.
- [9] GELSOMINO, S., H. N. A. M. VAN BREUGEL, L. PISON, O. PARISE, H. J. G. M. CRIJNS, F. WELLENS, J. G. MAESSEN a M. LA MEIR. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014, 45(3), 401-407. DOI: 10.1093/ejcts/ezt385. ISSN 1010-7940. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezt385>
- [10] ZAKKAR, M., R. ASCIONE, A.F. JAMES, G.D. ANGE-LINI a M.S. SULEIMAN. Inflammation, oxidative stress and

- postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015, 154(October 2015), 13-20. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.009. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725815001242>
- [11] MAESEN, B., J. NIJS, J. MAESSEN, M. ALLESSIE a U. SCHOTTEN. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012, 14(2), 159-174. DOI: 10.1093/europace/eur208. ISSN 1099-5129. Dostupné z: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eur208>
- [12] RAJENDRA ACHARYA, U., K. PAUL JOSEPH, N. KANNATHAL, Choo Min LIM a Jasjit S. SURI. *Heart rate variability: a review*. 2006 44(12), 1031-1051. DOI: 10.1007/s11517-006-0119-0. ISSN 0140-0118. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11517-006-0119-0>
- [13] BILLMAN, George E. Heart Rate Variability - a historical perspective. *Frontiers in Physiology*. 2011 (vol. 2) DOI: 10.3389/fphys.2011.00086. ISSN 1664-042X. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2011.00086/abstract>
- [14] SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS. *Atlas fyziologie člověka*. 6. vyd., zcela přeprac. a rozš., Vyd. 3. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0630-X.
- [15] ARMOUR, J. Andrew, David A. MURPHY, Bing XIANG YUAN, Sara MACDONALD a David A. HOPKINS. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anatomical Record*. 1997, 1997(2), 289-298. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L. ISSN 0003276X.

- [16] JARKOVSKÁ, Dagmar. *Elektrofyzilogie myokardu ve zdraví a nemoci*. Plzeň, 2017. Dizertační práce. Univerzita Karlova - Lékařská fakulta v Plzni. Vedoucí práce doc. MUDr. Milan Štengl, Ph.D.
- [17] TARVAINEN, Mika P. *Kubios HRV Analysis: USER'S GUIDE*. Kuopio, 2014.
- [18] BOARDMAN, Anita, Fernando Soares SCHLINDWEIN, Ana Paula ROCHA a Argentina LEITE. A study on the optimum order of autoregressive models for heart rate variability. *Physiological Measurement*. 2002, 23(2), 325-336. DOI: 10.1088/0967-3334/23/2/308. ISSN 0967-3334. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0967-3334/23/i=2/a=308?key=crossref.9fb232166db1fc2446b62d0cc5e108af>
- [19] BREMAUD, Pierre. *Mathematical principles of signal processing: Fourier and wavelet analysis*. New York: Springer, c2002. ISBN 03-879-5338-8.
- [20] IFEACHOR, Emmanuel C. a Barrie W. JERVIS. *Digital signal processing: a practical approach*. 2nd ed. New York: Prentice Hall, 2002. ISBN 02-015-9619-9.
- [21] HOSHI, Rosangela Akemi, Carlos Marcelo PASTRE, Luiz Carlos Marques VANDERLEI a Moacir Fernandes GODOY. Poincaré plot indexes of heart rate variability: Relationships with other non-linear variables. *Autonomic Neuroscience*. 2013, 177(2), 271-274. DOI: 10.1016/j.autneu.2013.05.004. ISSN 15660702. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566070213001264>
- [22] KARMAKAR, C K, AH KHANDOKER a M PALANISWAMI. Phase asymmetry of heart rate variability signal. *Physiological Measurement*. 2015, 36(2), 303-314. DOI: 10.1088/0967-3334/36/2/303. ISSN

0967-3334. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0967-3334/36/i=2/a=303?key=crossref.9c96ef4d29d83183adb9bc6a2138eba3>

- [23] PORTA, A., K. R. CASALI, A. G. CASALI, et al. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008, 295(2), R550-R557. DOI: 10.1152/ajpregu.00129.2008. ISSN 0363-6119. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00129.2008>
- [24] ZEMÁNEK, Ladislav. Analýza variability srdečního rytmu pomocí entropie. Brno, 2013. Magisterská práce. Vysoké učení technické v Brně. Vedoucí práce Oto Janoušek.
- [25] TARVAINEN, Mika P., Juha NISKANEN, Jukka A. LIPPONEN, Perttu O. RANTA a Pasi A. KARJALAINEN. Kubios HRV. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2014, 113(1), 210. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.024. ISSN 01692607. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260713002599>
- [26] ISSA, Ziad F, John M MILLER a Douglas P ZIPES. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, c2012, xiii, 726 p. ISBN 978-145-5712-748.
- [27] WILBER, D.J., C. PAPPONE, G. AUGELLO, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2010, 303(4), 333 - 340. DOI: 10.1001/jama.2009.2029. ISSN 00987484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.2029>

- [28] JAĚS P, CAUCHEMEZ B, MACLE L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008, 118(24), 2498-505. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582. ISSN 15244539.
- [29] BETTONI, M. Autonomic Tone Variations Before the Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 105(23), 2753-2759. DOI: 10.1161/01.CIR.0000018443.44005.D8. ISSN 00097322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000018443.44005.D8>
- [30] KATRITSIS, DG, E POKUSHALOV, A ROMANOV, E GIAZITZOGLOU, GCM SIONTIS, SS PO, AJ CAMM a JPA IOANNIDIS. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation A Randomized Clinical Trial. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*.2013, 62(24), 2318-2325. DOI:10.1016/j.jacc.2013.06.053. ISSN 07351097. Dostupné z: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswsc&an=000328073300012&scope=site>
- [31] PAPPONE, C. Pulmonary Vein Denervation Enhances Long-Term Benefit After Circumferential Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004, 109(3), 327-334. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7>
- [32] KATRITSIS, Demosthenes G., Eleftherios GIAZITZOGLOU, Theodoros ZOGRAFOS, Evgeny POKUSHALOV, Sunny S. PO a A. John CAMM. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study. *Heart Rhythm*. 2011, 8(5), 672-678. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.12.047. ISSN 15475271. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527110014451>

- [33] JANUARY, Craig T., L. Samuel WANN, Joseph S. ALPERT, et al. Clinical Practice Guideline: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014, 64(21), 2246-2280. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.021. ISSN 07351097.
- [34] ZDARSKA, Jana, Pavel OSMANCIK, Petr BUDERA, Dalibor HERMAN, Radka PROCHAZKOVA, David TALAVERA a Zbynek STRAKA. The absence of effect of ganglionated plexi ablation on heart rate variability parameters in patients after thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. *Journal of Thoracic Disease*. 2017, 9(12), 4997-5007. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.119. ISSN 20721439. Dostupné také z: <http://jtd.amegroups.com/article/view/17522/14293>
- [35] OSMANCIK, Pavel, Petr BUDERA, Jana ZDARSKA, Dalibor HERMAN, Robert PETR a Zbynek STRAKA. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2016, 13(6), 1246-1252. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.007. ISSN 15475271. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527116001703>
- [36] POKUSHALOV, Evgeny, Alexandr ROMANOV, Demosthenes G. KATRITSIS, Sergey ARTYOMENKO, Natalya SHIROKOVA, Alexandr KARASKOV, Suneet MITTAL a Jonathan S. STEINBERG. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: A randomized comparison. *Heart Rhythm*. 2013, 10(9), 1280-1286. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.016. ISSN 15475271. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527113004384>
- [37] QIN, Mu, Xu LIU, Wei-Feng JIANG, Shao-Hui WU, Xiao-Dong ZHANG a Sunny PO. Vagal response during pulmonary vein isolation: Re-recognized its characteristics

- and implications in lone paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2016, 211, 7-13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.116. ISSN 01675273. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.is.cuni.cz/science/article/pii/S0167527316303485>
- [38] TAKAHASHI, Keiko, Yasuo OKUMURA, Ichiro WATANABE, et al. Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium: implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2016, 1-10. DOI: 10.1007/s10840-016-0130-9. ISBN 10.1007/s10840-016-0130-9. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10840-016-0130-9>
- [39] OSWALD, Hanno, Gunnar KLEIN, Thorben KOENIG, Ulrich LUESEBRINK, David DUNCKER a Ajmal GARDIWAL. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2010, , 57-62. DOI: 10.1007/s10840-010-9491-7. ISBN 10.1007/s10840-010-9491-7. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10840-010-9491-7>
- [40] MONTANO, Nicola, Alberto PORTA, Chiara COGLIATI, Giorgio COSTANTINO, Eleonora TOBALDINI, Karina Rabello CASALI a Ferdinando IELLAMO. Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behavior. *Neuroscience*. 2009, 33(2), 71-80. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.07.006. ISSN 01497634. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763408001176>
- [41] ELECTROPHYSIOLOGY, T. F. o. t. E. S. o. C. t. N. A. S. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Ci-*

- rculation*. 1996, 93(5), 1043-1065 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
- [42] KETELS, S., R. HOUBEN, K. VAN BEEUMEN, R. TAVERNIER a M. DUYTSCHAEVER. Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*. 2008, (10), 1406-1414. DOI: 10.1093/europace/eun287. ISBN 10.1093/europace/eun287. Dostupné z: <http://europace.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/europace/eun287>
- [43] WANG, Kejing, Dong CHANG, Zhenliang CHU, et al. Denervation as a Common Mechanism Underlying Different Pulmonary Vein Isolation Strategies for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Evidenced by Heart Rate Variability after Ablation. *The Scientific World Journal*. 2013. DOI: 10.1155/2013/569564. ISBN 10.1155/2013/569564. Dostupné také z: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/569564/>
- [44] SUWALSKI, Grzegorz, Piotr SUWALSKI, Jurij M. KALISNIK, Mariusz SLEDZ, Julita SWITAJ, Marcin CZACHOR, Borut GERSAK a Kazimierz B. SUWALSKI. How Does Successful Off-Pump Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Influence Heart Rate Variability and Autonomic Activity?. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2008, 3(1), 1-6. DOI: 10.1097/IMI.0b013e31816755c3. ISSN 1556-9845. Dostupné z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01243895-200801000-00001>
- [45] TODOROV, Hristo, Inka JANSSEN, Stefanie HONNDORF, et al. Clinical significance and risk factors for new onset and

- recurring atrial fibrillation following cardiac surgery - a retrospective data analysis. *BMC Anesthesiology*. 2017, 17(1). DOI: 10.1186/s12871-017-0455-7. ISSN 1471-2253. Dostupné z: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-017-0455-7>
- [46] GREENBERG, Jason W., Timothy S. LANCASTER, Richard B. SCHUESSLER a Spencer J. MELBY. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017, 52(4), 665-672. DOI: 10.1093/ejcts/ezx039. ISSN 1010-7940. Dostupné také z: <http://academic.oup.com/ejcts/article/52/4/665/3091250/Postoperative-atrial-fibrillation-following>
- [47] OVREIU, MIRELA, BALA G. NAIR, MENG XU, et al. Electrocardiographic Activity before Onset of Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2008, 31(11), 1371-1382. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01198.x. ISSN 01478389. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8159.2008.01198.x>
- [48] CHUA, Su-Kiat, Kou-Gi SHYU, Ming-Jen LU, Li-Ming LIEN, Chia-Hsun LIN, Hung-Hsing CHAO a Huey-Ming LO. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013, 146(4), 919-926.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.040. ISSN 00225223. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522313003899>
- [49] SHAFFER, Fred a J. P. GINSBERG. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017, 5. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258. ISSN 2296-2565. Dostupné také z:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00258/full>

- [50] CLAGUE, J., N. DAGRES, H. KOTTKAMP, G. BREITTHARDT a M. BORGGREFE. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. *European Heart Journal*. 2001, 22(1), 82-88. DOI: 10.1053/euhj.2000.2124. ISSN 0195668x. Dostupné z: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1053/euhj.2000.2124>
- [51] NIKOO, Mohammad Hossein, Zahra EMKANJOO, Mohammad Vahid JORAT, Ali KHARAZI, Abolfath ALIZADEH, Amir Farjam FAZELIFAR a Mohammad Ali SADR-AMELI. Can successful radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia be predicted by pattern of junctional ectopy?. *Journal of Electrocardiology*. 2008, 41(1), 39-43. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2007.07.005. ISSN 00220736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073607006772>
- [52] HUANG, S. K. S. a M. WOOD. *Catheter ablation of cardiac arrhythmias*. Editor Shoei K Huang, Mark A Wood. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, c2006, xxi, 691 p. ISBN 978-141-6003-120.
- [53] JACKMAN, Warren M., Karen J. BECKMAN, James H. MCCLELLAND, et al. Treatment of Supraventricular Tachycardia Due to Atrioventricular Nodal Reentry by Radiofrequency Catheter Ablation of Slow-Pathway Conduction. *New England Journal of Medicine*. 1992, 327(5), 313-318. DOI: 10.1056/NEJM199207303270504. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199207303270504>
- [54] HAISSAGUERRE, M, F GAITA, B FISCHER, D COMMENGES, P MONTSERRAT, C D'IVERNOIS, P LEMETAYER a

- J F WARIN. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation*. 1992, 85(6), 2162-2175. DOI: 10.1161/01.CIR.85.6.2162. ISSN 0009-7322. Dostupné také z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.85.6.2162>
- [55] DELISE, PIETRO, ALDO BONSO, LEONARDO CORO, MAURO FANTINEL, GIANNI GASPARINI, SAKIS THEMISTOCLAKIS a ROBERTO MANTOVAN. Pacemapping of the Triangle of Koch: A Simple Method to Reduce the Risk of Atrioventricular Block During Radiofrequency Ablation of Atrioventricular Node Reentrant Tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001, 24(12), 1725-1731. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01725.x. ISSN 0147-8389. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1460-9592.2001.01725.x>
- [56] HIRAO H, Y. MURAOKA, T. YAMAGATA et al. Comparison of properties of slow pathway potential between successful and unsuccessful radiofrequency applications in patients who underwent catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Hiroshima J Med Sci*. 2000; 49(1):15-27. PubMed PMID: 10824453.
- [57] ENJOJI, Yoshihisa, Kaoru SUGI, Takanori IKEDA, et al. A Simple Technique for Anatomical Slow Pathway Ablation in Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Japanese Heart Journal*. 1999, 40(5), 561-569. DOI: 10.1536/jhj.40.561. ISSN 0021-4868. Dostupné z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jhj/40.561?from=CrossRef>
- [58] NIGRO, Gerardo, Vincenzo RUSSO, Anna RAGO, Annabella DE CHIARA, Raffaele CHIANESE, Nadia DELLA CIOPPA a Raffaele CALABRO. Which parameters describe the electrophysiological properties of successful slow pathway RF ablation in patients with common atrioventricular nodal

- reentrant tachycardia?. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 2010, 10(2), 126-129. DOI: 10.5152/akd.2010.036. ISSN 13028723. Dostupné z: <http://www.anakarder.com/eng/makale/1839/69/Full-Text>
- [59] HAYASHI, MEISO, YOSHINORI KOBAYASHI, YASUSHI MIYAUCHI, TAKESHI INO, HIROTSUGU ATARASHI a TERUO TAKANO. A Randomized Comparison of the Straight Linear Approach with Electrogram Mapping Focal Approach in Selective Slow Pathway Ablation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001, 24(8), 1187-1197. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01187.x. ISSN 0147-8389. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1460-9592.2001.01187.x>
- [60] CHIYODA, Kazumi, Youichi KOBAYASHI, Yoshihiro JINBO, et al. Selective Slow Pathway Ablation in Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Japanese Circulation Journal*. 60(11), 861-870. DOI: 10.1253/jcj.60.861. ISSN 00471828. Dostupné také z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jcj/60.861?from=CrossRef>
- [61] FEMENÍA, Francisco, Mauricio ARCE, Martín ARRIETA, Jorge PALAZZOLO a Emilce TRUCCO. Long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia: simple approach. *Journal of Electrocardiology*. 2012, 45(3), 203-208. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.12.007. ISSN 00220736. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073611005218>
- [62] KOPELMAN, H., S. P. PRATER, F. TONDATO, N.A.F. CHRONOS a N.S. PETERS. Slow pathway catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia guided by electroanatomical mapping: a randomized comparison to the conventional approach. *Europace*. 2003, 5(2), 171-174. DOI: 10.1053/eupc.2002.0296. ISSN 10995129. Dostupné z:

<http://europace.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1053/eupc.2002.0296>

Seznam obrázků

1.1	Umístění lokalizačních čidel na hrudník a záda pacienta	23
1.2	Nákresy jednotlivých ablačních lézí prováděných při ablacích pro FS	24
1.3	Lokalizace incizí při Maze-I proceduře	25
1.4	Ukázka ablačního instrumentária Cobra Fusion	27
1.5	Časový průběh vývoje substrátu a faktory související s chirurgickým zákrokem při výskytu fibrilace síní.	29
1.6	Nákres lidského srdce z posteriorního pohledu s umístěním gangliových plexů	31
1.7	Nákres lidského srdce ze superioriorního pohledu s umístěním gangliových plexů	32
1.8	Jednotlivé RR intervaly získané ze záznamu EKG	33
1.9	Spektrum získané pomocí FFT a AR modelu	35
1.10	Poincareho mapa vytvořená programem Kubios HRV	41
1.11	Vlastnosti bodů v Poincareho mapách, které se využívají pro výpočet Portova a Guzikova indexu	42
1.12	Vlastnosti bodů v Poincareho mapách, které se využívají pro výpočet slope indexu	43
1.13	Ukázka pracovního prostředí programu Kubios	45
2.1	Umístění katetru Cobra Fusion během kardiochirurgické ablace	52
2.2	Torakoskopický pohled zprava do perikardu	53
2.3	Průřez ablačním katetrem	53
2.4	Ukázka voltážové mapy levé síně.	57
2.5	Typické oblasti vagových odpovědí pozorované během ablací.	63
2.6	Parametr LF/HF pro jednotlivé skupiny před a po výkonu	69
2.7	Ukázka systému VLV	72
2.8	Úvodní okno po načtení zpracovaných dat od pacienta	75

2.9	Záložka programu s nelineárními hodnotami	75
2.10	Záložka programu, která zobrazuje RR intervaly a průměrná spektra pro celý soubor	76
2.11	Záložka programu, která slouží k třídění dat získaných od pacientů	77
2.12	Záložka s výpisem výsledků specifikovaných dle vstupních kritérií	77
2.13	Záložka s výpisem číselných hodnot amplitud a frekvencí pro vybrané pacienty	78
2.14	Ukázka dvou typů spekter	83
2.15	Záznam analyzovaného signálu těsně před ablací	94
2.16	Detekované síňové složky signálu před ablací	94
2.17	Průměrné hodnoty síňové složky signálu	95
2.18	Ukázka amplitudových spekter	96

Seznam tabulek

1.1	Definice fibrilace síní	18
1.2	Parametry získané programem Kubios HRV	46
2.1	Charakteristika pacientů a ablační parametry pro jednotlivé skupiny	60
2.2	Vypočítané parametry v časové a frekvenční oblasti . . .	65
2.3	Základní charakteristika pacientů	79
2.4	Parametry získané pomocí HRV analýzy - Časová oblast	82
2.5	Parametry získané pomocí HRV analýzy - Frekvenční oblast	84
2.6	Nelineární parametry získané pomocí HRV analýzy . . .	85
2.7	Výsledky logistické regrese	85

A. Přílohy

A.1 The absence of effect of ganglionated plexi ablation on heart rate variability parameters in patients after thoracoscopic ablation for atrial fibrillation

The absence of effect of ganglionated plexi ablation on heart rate variability parameters in patients after thoracoscopic ablation for atrial fibrillation

Jana Zdarska¹, Pavel Osmancik¹, Petr Budera², Dalibor Herman¹, Radka Prochazkova¹, David Talavera², Zbynek Straka²

¹Department of Cardiology, ²Department of Cardiac Surgery, University Hospital Kralovske Vinohrady, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Contributions: (I) Conception and design: P Osmancik, P Budera, Z Straka; (II) Administrative support: D Herman, D Talavera, P Osmancik, P Budera; (III) Provision of study materials or patients: P Osmancik, D Herman, P Budera, Z Straka; (IV) Collection and assembly data: J Zdarska, R Prochazkova; (V) Data analysis and interpretation: J Zdarska, P Osmancik, R Prochazkova; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Pavel Osmancik, MD, PhD. IIIrd Internal-Cardiology Clinic, University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova 50, Prague, Czech Republic. Email: pavel.osmancik@gmail.com.

Background: Hybrid ablation [thoracoscopic ablation (TA) of atrial fibrillation (AF) followed by catheter ablation (CA)] is an increasingly common method of the treatment for patients with AF. The aim of this study was to assess the response to ganglionated plexi (GP) ablation in patients with a previous TA (i.e., to assess whether TA had resulted in damage to the GP. Heart rate variability (HRV) was used as a marker of the autonomic response.

Methods: Twenty AF patients underwent pulmonary vein isolation (PVI) plus GP ablation (GP group) and 18 AF patients underwent CA including GP ablation as a part of hybrid ablation (i.e., all patients had undergone a previous TA; Hybrid group). In each group, a 5 min electrocardiogram (ECG) obtained before and after the CA were analyzed. Time and frequency domain parameters were evaluated.

Results: Vagal responses (VR) during CA were observed in 12 (60%) patients in the GP group; however, in the Hybrid group, VR was not observed in any of the patients during CA. The change in normalized power in the low frequency (LF) component and the ratio between the LF and high frequency (LF/HF ratio) components of the HRV spectra, before and after ablation, were statistically significant in the GP group (3.3 ± 2.6 before vs. 1.8 ± 1.9 after ablation) but unchanged, before or after CA, in the Hybrid group.

Conclusions: GP ablation in patients subsequent to TA has a little influence on HRV parameters, which could be explained by GP damage during the preceding TA.

Keywords: Ganglionated plexi (GP); heart rate variability (HRV); atrial fibrillation (AF); hybrid ablation

Submitted May 08, 2017. Accepted for publication Oct 13, 2017.

doi: 10.21037/jtd.2017.11.119

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.11.119>

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia. Several studies have documented the superiority of catheter ablation (CA) over treatment with anti-arrhythmic drugs (AADs) (1,2). Therefore, CA is recommended in symptomatic AF patients, especially

after failure of AADs (3). Pulmonary vein isolation (PVI) is the cornerstone of all ablation techniques performed in AF patients. The success rate of PVI has been described as between 60–70% in paroxysmal AF patients, although less in patients with persistent or long-standing persistent AF (1,2). Due to limited efficacy of PVI, other ablation

techniques have been developed and introduced.

The autonomic nervous system (ANS) and ganglionated plexi (GP) play an important role in the initiation and maintenance of AF (4). GP are located in several typical areas (i.e., in pericardial fat of the left atrium) (5,6). Endocardial CA of the GP has been shown to increase the efficacy of the ablation for paroxysmal, as well as persistent AF (4,7,8). Although it is difficult to assess the effect of GP ablation, it can be done using heart rate variability (HRV) analysis. HRV is a non-invasive and highly reproducible technique (9,10).

The treatment of patients with persistent or even long-standing persistent AF still presents an electrophysiological (EP) challenge. Recently, minimally invasive thoracoscopic procedures have been introduced. According to a recently published review, the efficacy of surgical thoracoscopic ablation (TA) is relatively high, although it must be noted that patients with persistent or long-standing persistent AF were the primary patients enrolled in the individual studies that were included in the review (11). Currently the goal of TA is to create a box lesion around all pulmonary veins (either as a block, using one single linear catheter, or by clamping all PVs and making connection lines between the superior and inferior PVs). Epicardial TA routinely, although not intentionally, involves areas where the GP are located and the coincidental ablation of the GP could be one of the reasons for the relatively high efficacy of these procedures. Whether the GP are really “coincidentally” damaged during epicardial TA has not been properly studied.

We hypothesized that TA ablations could be associated with unintentional damage or ablation of the GP. Therefore, additional targeted GP ablation during a subsequent CA might result on only minimal changes in HRV parameters. The aim of the study was to assess the effect of GP ablation on HRV parameters (determined before and after CA) in patients having undergone a previous TA, and compare them to the HRV of GP ablation patients without a previous TA.

Methods

Patient population

Patients with paroxysmal, persistent, or long-standing persistent AF were enrolled in the study, which defined AF according to the current AHA/ACC/HRS guidelines (3). The study was performed as a prospective, observational

study, written informed consent was obtained from each participant. The study was approved by institutional ethics committee of University hospital Kralovske Vinohrady (No. EK-VP/28/3/2015). Exclusion criteria included the absence of sinus rhythm before and after the EP procedure, administration of any AADs during the procedure, or the need for DC version during the procedure.

Group I (Hybrid group) consisted of patients with persistent or long-standing persistent AF recommended for a two-staged, hybrid ablation. In this group of patients, the hybrid ablation was offered based on our institutional program of hybrid ablation of patients with persistent and long-standing persistent AF patients (12).

The major exclusion criteria for the hybrid procedure included significant structural heart disease or indication for open heart surgery (detailed inclusion, exclusion criteria and follow-up were previously published) (12). An additional exclusion criterion of in the present study was the absence of sinus rhythm at the beginning of the EP study: in such a situation, HRV analysis cannot be done. The ablation protocol and follow-up of patients is described below.

Group II (GP group) consisted of patients with paroxysmal or persistent AF, which were indicated for PVI as a routine procedure for treatment of AF according to the current AHA/ACC/HRS guidelines (3). The inclusion criteria were paroxysmal or persistent AF and a signed informed consent, the major exclusion criteria included significant valvular disease, severe left ventricular dysfunction, thyrotoxicosis, left atrial diameter >60 mm, and, as in the other groups, absence of sinus rhythm at the beginning of the EP procedure.

Ablation protocols: in both groups, the GP ablation was done in a similar manner, i.e., location and energy delivery. The ablation protocol of each group is described below.

Hybrid group—surgical part

The hybrid approach consisted of a unilateral (right side) epicardial thoracoscopic procedure, followed by endocardial CA. The protocol was previously described (12).

The surgical part was performed under general anesthesia, single-lung ventilation, and a right thoracoscopic approach. After opening the pericardium, the transverse and oblique sinuses were bluntly dissected using both electrocoagulation and endoscopic instruments. The layer of pericardial fat was also dissected. Then the COBRA Fusion™ 150 (Estech, an AtriCure® Company, San Ramon, CA, USA) ablation catheter was positioned

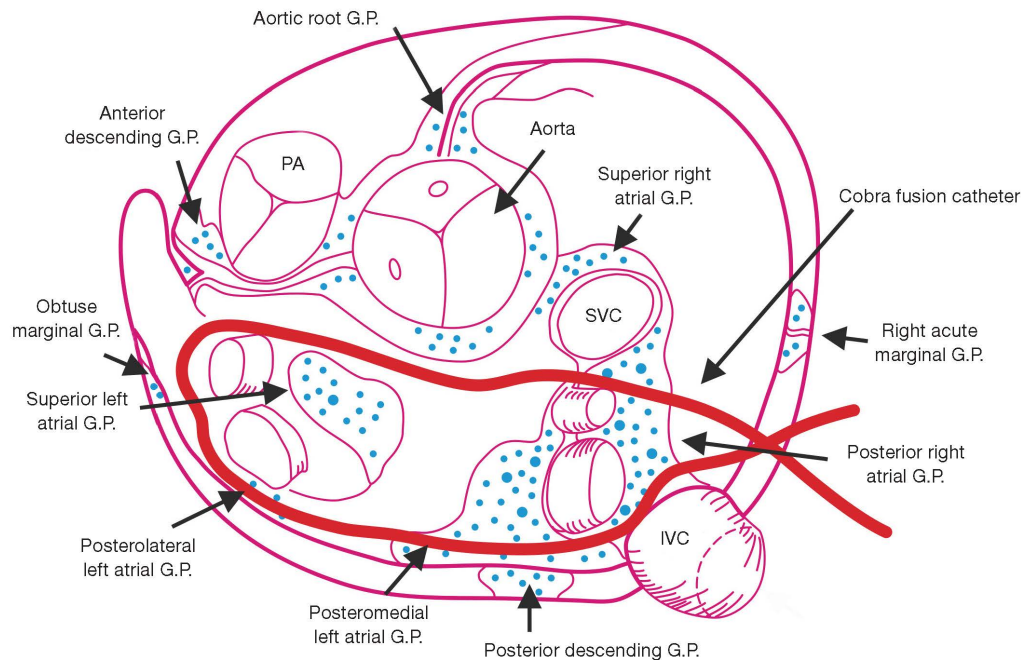


Figure 1 Drawing of the superior view of the human heart illustrating the distribution of ganglionated plexi on the surface of the atria and ventricles and the position of the COBRA fusion catheter during surgical ablation. PA, pulmonary artery; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava.

around the PVs using two special introducers. The position of the catheter (encircling all four PVs) was checked repeatedly, both visually and with transesophageal echocardiography (TEE), mainly to confirm the correct position under the left atrial appendage (LAA). The position of the COBRA Fusion catheter, during surgical ablation (and its relationship to common localization of GPs), is shown in *Figure 1*. Suction was then started and set to a minimum of -500 mmHg, what assured stable contact between atrial tissue and the catheter's electrodes. Using the COBRA Fusion catheter, radiofrequency (RF) energy was applied, both in the bipolar and unipolar mode, using a temperature-controlled energy application setting of 70 °C and 60 seconds per cycle. The first cycle was performed in both modes, then the catheter was moved circumferentially and the second cycle performed. The visible part of the lesion was checked and a second, overlapping, ablation was performed if the lesion did not look continuous. This occurred mainly in the area of the interatrial groove and was more often required in patients with a large LA. In other words, during the ablation, at least 120 seconds of unipolar and 120 seconds of bipolar RF energy was applied at each spot of the intended "box-lesion" line. If the

patient remained in AF after the ablation, a direct current cardioversion was performed.

The COBRA Fusion catheter includes six electrodes, each 25-mm long. Contact with atrial tissue is assured through suction of the tissue into the catheter, between the electrodes. Since the catheter is 5 mm wide and 5 mm deep, a relatively large volume of tissue is sucked into the catheter and exposed to RF energy. The size of the lesion created by the COBRA ablation catheter is 15 mm, which is large enough to be visually inspected (*Figure 2*). During the procedure, 2–3 ablation cycles were carried out. After each ablation cycle, the COBRA catheter is moved, i.e., widening the size of the final lesion line. To insure good-contact with the atrial myocardium and to ablate the maximum amount atrial myocardial tissue and the least amount of epicardial fat, we dissected and removed as much epicardial fat as possible from the area of the intended lesion. This was done in areas which are visible during the surgery, i.e., the left atrium (LA) roof and area of the interatrial groove, which are also common GP locations. During the TA, no specific GP mapping was carried out; the goal of the procedure was to isolate all four PVs and the posterior wall of the left atrium using a "box lesion block."

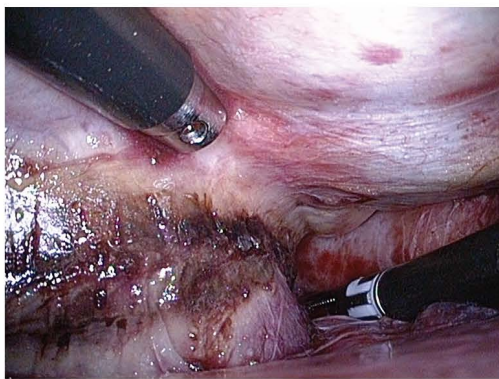


Figure 2 A picture of the ablation scar made by a COBRA catheter after surgical ablation during open-heart surgery.

Hybrid group—EP part

The EP study and CA part of the procedure were performed 2–3 months after the surgical procedure and was previously described in detail (12). The aim of the EP study was to (I) verify (and complete, if needed) the box isolation; (II) perform an ablation of the GP in the LA, and, in the end; (III) perform an ablation of the cavotricuspid isthmus. In patients with regular supraventricular tachycardia, an addition goal was to map and ablate the ongoing arrhythmia.

All procedures were performed using the CARTO 3 (Biosense Webster) mapping system and with a 3.5 mm irrigated-tip CARTO catheter (ThermoCool Smart-Touch, Biosense-Webster, Inc.). RF lesions were delivered with a contact force >5 g, RF energy between 20–35 W, and a temperature limit of 43 °C. The procedure was previously described in detail (12). Based on the work of Pokushalov *et al.* (4,7), the last step in the PVI was the GP ablation, which was done empirically at presumed sites of GP clustering. In brief, four areas of the LA were ablated: (I) superior and posterior to the left superior pulmonary vein (LSPV) (1–2 cm outside the ostium of the LSPV and in the area between the superior aspect of the PV antrum and the posterior LA wall); (II) inferior and posterior to the left inferior pulmonary vein (LIPV); (III) anterior to the right superior pulmonary vein (RSPV) (1–2 cm from the RSPV to the superior-anterior LA wall); and (IV) below the right inferior pulmonary vein (RIPV) (1–2 cm inferior to the RIPV). The ablation of the ganglionated plexuses (GPs) was done in this aforementioned sequence in all patients. Each GP received at least 5 RF applications (30 s, 20–35 Watts according to the ablation site) with a mean RF time

of 4.6 ± 2.3 min. Next the sheath was withdrawn to the right atrium, a 20-polar halo catheter was added, and an ablation of the cavotricuspid isthmus was performed.

Successful procedures had to meet the following criteria: (I) complete box isolation (verified by exit and entrance block, all four PVs were isolated and roof and bottom line is complete); and (II) complete cavotricuspid isthmus line.

CA—GP group

All EP procedures were performed using a CARTO 3 mapping system and a LabSystem Pro (Boston Scientific) EP recording system, using a decapolar catheter inserted into the coronary sinus (Dynamic, Boston Scientific). Two trans-septal punctures were done under intracardiac echocardiography (ICE) (AcuNav, Siemens) guidance, one for the circular mapping (Lasso) catheter and the other for CARTO ablation catheter. After creating an anatomical CARTO map of the left atrium, the borders of all four PVs were visualized using ICE and marked on the CARTO map. Next, all four PVs were isolated using point-by-point radiofrequency ablation with a 3.5 mm irrigated-tip CARTO catheter (ThermoCool Smart-Touch, Biosense-Webster, Inc.). RF ablation settings were similar to those used in the Hybrid group (i.e., contact force of >5 g, a temperature limit of 43 °C, RF energy delivery of 25–35 Watts on the anterior wall, and 20–25 watts on the posterior wall). In the majority of cases, the left veins were isolated first using one wide circle, but without touching the carina between them. Next, the right pulmonary veins were separately isolated. The isolation of each vein was confirmed, using Lasso catheters, by the presence of an entrance and exit block. The GP ablation was carried out in the same manner as described in the hybrid approach (EP-part of the paragraph above). The operation was successful if all four PVs were isolated at the end of the procedure.

HRV assessment

HRV, as an indicator of ANS function, was evaluated using standard techniques before and after the EP procedure in all patients in both groups. HRV expresses the degree of variation in the intervals between QRS complexes during normal sinus rhythm. Data for analyses were collected prospectively. An electrocardiogram (ECG) was recorded before the procedure (while the patient was on the EP table in the EP lab just before the groin puncture) and again

Table 1 Adjustment of Kubios HRV for signal analysis

Parameter	Value
Artifact correction	Very low
LF (Hz)	0.04–0.15
HF (Hz)	0.15–0.4
Interpolation of RR series	4 Hz
AR model order	16

RR, heart rate interval during sinus rhythm. HRV, heart rate variability; LF, low frequency; HF, high frequency; AR, autoregressive.

after the procedure (after all catheters had been withdrawn, although sheaths were still in the inferior vena cava). The LabSystem Pro EP recording system (Boston Scientific) was used for signal recording. Five-minute-long signals (before and after the procedure) from each patient were exported to '.txt' files. These '.txt' files were prepared in a specific format using appropriate software for further analysis using Kubios HRV analysis software (University of Eastern Finland) (13). All the analyses were done offline after the procedures; however, all ECG recordings were collected prospectively.

We made an adjustment to the Kubios HRV software, which is shown in *Table 1*. All signals were checked and any incorrect detection of QRSs were manually corrected. Premature ventricular beats and premature atrial beats were excluded. The time-domain parameter, which was the mean heart rate or standard deviation of instantaneous heart values, was evaluated. Spectral analysis of 5-min ECG segments was performed. The normalized values of heart work at low frequencies (LFs) and high frequencies (HFs) were investigated. The autonomic balance was assessed by the spectral LF to HF ratio (LF/HF ratio).

Statistical analysis was done using SigmaStat 4.0 software (Systat Software, Inc.). Data were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. If the normality test was passed, the differences in the mean value of the parameters were tested using the paired t-test. If the normality test failed, the Wilcoxon Signed Rank test was used. P values ≤ 0.05 were considered significant.

Results

Patient's characteristics

All patients in this study underwent the EP part of the procedure between January 2014 and November 2016. Thirty-eight patients were enrolled in the study. Group I

(Hybrid) consisted of 18 patients (14 men, 4 women), Group II (GP) consisted of 20 patients (12 men, 8 women). The patient characteristics and procedures are shown in *Table 2*. During the procedure, all patients were slightly sedated, using midazolam (approx. 2–5 mg/procedure) and fentanyl (approx. 0.2–0.6 mg/procedure); the sedation was similar in all groups.

In Group I (Hybrid), 8 patients suffered from persistent AF and 10 patients from long-standing persistent AF. In Group II (GP), 5 patients suffered from persistent AF and 15 patients suffered from paroxysmal AF. Left atrial dimensions were greater in the Hybrid group compared to GP group. This difference was confirmed by left atrial volumes measured using CARTO (*Table 2*).

Ablation characteristics

In the Hybrid group, successful ablation (i.e., box lesion completeness) was achieved in 94% of patients (17 of 18 patients had a completed box lesion at the end of the EP study). The box lesion was complete in 8 of 18 (44%) patients at the beginning of the procedure (i.e., after TA only). The remaining 10 patients (56%) required completion of the box lesion with a CA. The mean time of RF energy needed to complete the box was 38 ± 22 min. In the GP group, PVI was successful in all patients (i.e., all four veins were isolated in all patients). The mean time of RF energy delivery was 48 ± 7 min.

Regarding the GP ablation, the ablation delivery was similar in both groups. The time of energy delivery on the ganglion superior-posterior to LSPV was 5.9 ± 1.7 min in the Hybrid group and 4.3 ± 1.3 min in the GP group; on the ganglion inferior and posterior to the LIPV was 3.3 ± 1.7 min in the Hybrid group and 2.7 ± 1.1 min in the GP group, on the ganglion anterior to RSPV was 6.4 ± 2.1 min in the Hybrid group and 4.3 ± 1.5 min in the GP group, and finally, on the ganglion below the RIPV, the RF time was 2.6 ± 1.1 min in the Hybrid group and 2.6 ± 1.4 min in the GP group [all P=not significant (n.s.)].

Vagal responses

Positive vagal responses [VR, defined by Qin (14) as a $>20\%$ decrease in heart rate during sinus rhythm)] during ablation was not observed in any of the patients in the Hybrid group. However, VR were present in 12 (60%) patients in the GP group.

The mean number of VR per patient during ablation was 3.8 ± 2.8 VRs (range, 1–10 VR) in the GP group. Eleven patients (92%) experienced VR

Table 2 Patients characteristics and procedures

Characteristics of patients	Hybrid group	GP group	Total
Gender, n (%)			
Female	4 (22%)	8 (40%)	12 (32%)
Male	14 (78%)	12 (60%)	26 (68%)
Age, mean \pm SD	63 \pm 10	60 \pm 10	
BMI	29.4 \pm 4.1	27.3 \pm 3.9	
Persistent AF	8	5	13
Long-standing persistent AF	10	0	10
Paroxysmal AF	0	15	15
Echocardiography parameters			
Ejection fraction (%) \pm SD	58 \pm 7	61 \pm 3	
Left atrial dimension (mm) \pm SD	47 \pm 5	39 \pm 5	
Ablation parameters			
Time of the procedure (min)	200 \pm 60	208 \pm 40	
Fluoroscopy time (min)	18 \pm 8	16 \pm 6	
Left atrial volume according to Carto (mL)	124 \pm 33	95 \pm 23	
Ablation time (min)	38 \pm 22	48 \pm 7	
Ablation time of GP			
LSPV GP (s)	356 \pm 103	260 \pm 79	
LIPV GP (s)	196 \pm 99	168 \pm 65	
RSPV GP (s)	383 \pm 124	255 \pm 93	
RIPV GP (s)	158 \pm 68	153 \pm 85	
Completed all PV isolation (%)	–	100%	–
Completed box lesion (%)	94% (17 from 18)	–	–
Vagal reaction during ablation	0	12	–

Ablation time, time for pulmonary vein isolation (PVI) or time needed to complete box in hybrid group. SD, standard deviation; BMI, body mass index; AF, atrial fibrillation; GP, ganglionated plexi; PV, pulmonary vein.

during ablation anterior to the LSPV, 2 patients (17%) posterior to the LIPV, 5 (42%) anterior to the RSPV, and 7 (58%) anterior to the LIPV. Most VRs occurred during the PVI procedure itself. VR during targeted ablation of GP were observed in only 3 patients (25%) in the GP group. Typical areas with vagal responses observed during ablations are shown in *Figure 3*.

HRV

Five-minute-long ECG recordings of all patients obtained before and after the EP procedure were analyzed. The

results are shown in *Table 3*. The most important parameter among the time-domain results was heart rate (HR). A statistically significant increase in the HR was observed in the GP group (68 \pm 12 bpm before EP/75 \pm 11 bpm after EP, $P=0.005$); however, this was not seen in the Hybrid group. When analyzing only patients with persistent AF (5 patients) in GP group, similar results relative to the changes in the HR were present: i.e., 66 \pm 7 bpm at the beginning of the procedure and 74 \pm 9 bpm at the end of the procedure (due to small number of patients, no statistical analysis was done).

Regarding the analysis of the frequency-domain, the LF and HF parameters were analyzed. The results of peak frequency,

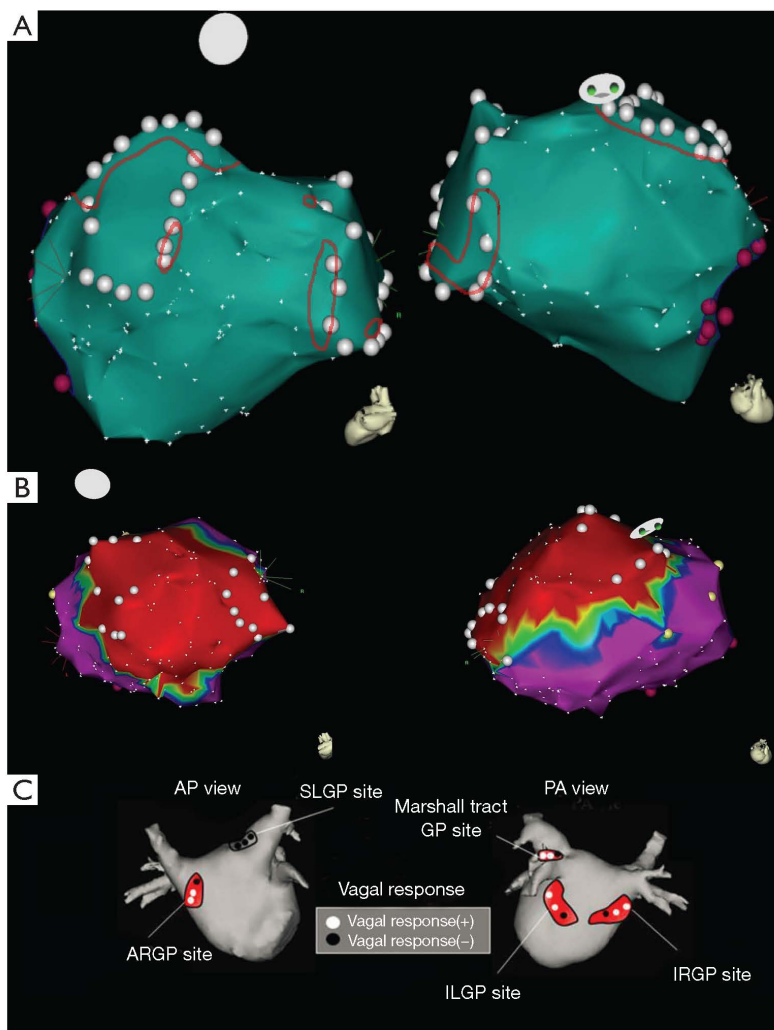


Figure 3 Vagal responses and box lesion. (A) The red areas show typical areas with vagal responses in the GP group; (B) complete box lesion on the posterior wall on the voltage CARTO map of the left atrium made by thoracoscopic ablation. Red area (low voltage area) represents the box. The lines (borders) of the red area are the location, where the thoracoscopic ablation using a COBRA catheter was done; (C) the location of the GP from Takahashi *et al.*, *J Interv Card Electrophysiol*, with permission. Note the similarities between the areas where ablations were done (B), and locations, where GP were present (A,C). GP, ganglionated plexi; AP, anteroposterior; PA, posteroanterior; SLGP, superior left ganglionic plexus; ARGP, anterior right ganglionic plexus; ILGP, inferior left ganglionic plexus; IRGP, inferior right ganglionic plexus.

as well as the HF- and LF-domain parameters are shown in *Table 3*. There was no change in the normalized power in HF or LF component in the Hybrid group. In contrast, the normalized power in the LF part decreased significantly after the procedure, compared to values before the procedure, in the GP group. Additionally, in the GP group, the normalized power in the HF component increased after the procedure compared to values before the procedure. Similarly, no change in the LF/HF ratio was present in the Hybrid group (before 0.7 ± 0.6 and after 0.9 ± 0.8 , $P = n.s.$); however, the LF/

HF ratio decreased significantly in the GP group (3.3 ± 2.6 before and 1.8 ± 1.9 after the procedure, $P = 0.03$, see *Figure 4*). Regarding the subgroup of persistent AF patients in the GP group (5 patients), there was a decrease of the LF/HF ratio in three patients, and no change in the remaining two patients. However, this subgroup was too small for statistical evaluation.

Discussion

In our study, significant differences in HRV parameters,

Table 3 Calculated time and frequency domain parameters

Parameter	Hybrid group			GP group		
	Before EP	After EP	P	Before EP	After EP	P
Time domain results						
Mean RR (ms)	816±120	812±132	0.875	915±157	823±125	0.002
SDNN (ms)	27±31	21±15	0.966	58±39	45±45	0.305
Mean HR (1/min)	75±11	76±12	0.741	68±12	75±11	0.005
STD HR (1/min)	2±2	2±1	0.671	5±4	4±4	0.665
Frequency domain results—AR spectrum						
LF (0.04–0.15 Hz)						
Peak (Hz)	0.053±0.028	0.050±0.024	0.218	0.045±0.009	0.048±0.022	1
Normalized power (n.u.)	33±19	40±19	0.255	70±13	50±24	0.001
HF (0.15–0.4 Hz)						
Peak (Hz)	0.278±0.074	0.230±0.074	0.737	0.175±0.050	0.205±0.070	0.06
Normalized power (n.u.)	66±19	60±19	0.255	30±13	50±24	0.001
Total power (ms)	1,571±3,150	702±938	0.671	4,820±7739	3,510±6,940	0.330
LF/HF	0.7±0.6	0.9±0.8	0.348	3.3±2.6	1.8±1.9	0.030

RR, heart rate interval during sinus rhythm; STD HR, standard deviation of consecutive normal-to-normal beat; LF/HF, ratio between low-frequency and high-frequency power. EP, electrophysiology; SDNN, standard deviation of consecutive normal-to-normal intervals; HR, heart rate; AR, autoregressive; LF, low frequency; HF, high frequency; n.u., normalized unit.

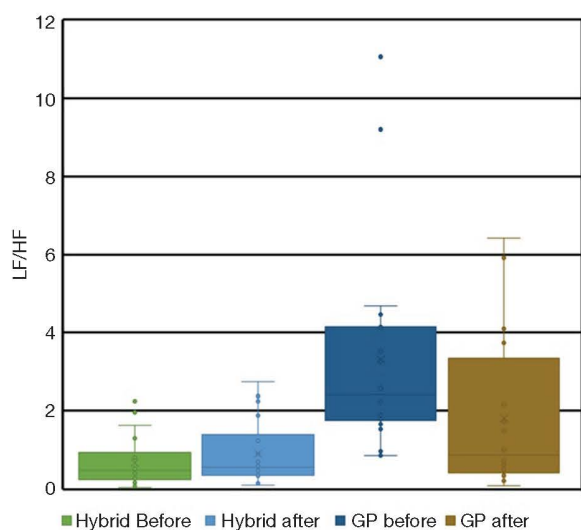


Figure 4 LF/HF ratios for both groups. There was a significant decrease in the LF/HF ratio in the GP group (i.e., comparing values pre- and post-procedure). In contrast, there were no differences in the LF/HF ratio in the hybrid group. LF, low frequency; HF, high frequency; GP, ganglionated plexi.

compared before and after CA, were present in patients undergoing PVI and GP ablation, who were without a history of a previous TA. On the other hand, no changes in HRV parameters, before and after endocardial GP ablation, were found in AF patients with a history of a previous TA.

Epicardial ablation has become a widely-used technique for AF ablation, especially in patients with persistent and long-standing persistent AF. The catheter used in our study was constructed to encircle the posterior left atrium anterior to the pulmonary veins—once positioned around the left atrium, it covers the roof aspect of the left atrium anterior and superior to the superior veins, as well as the region inferior to the veins. The locations of GP vary between patients; however, in the majority of patients, five GP have been described: right (superior) anterior (located anterior to the RSPV), left superior (located anterior to the LSPV), left inferior (located inferior and medial of the LIPV), and right inferior (located around the RIPV) (5). Thus, comparing the location of GPs relative to the ablation line made by the COBRA catheter, the catheter approximately covers

the area most often associated with GPs, which means that, although not intentional, epicardial ablations made using the COBRA catheter likely also ablate the most common GP sites. No mapping for location was done either during TA, or endocardial CA. However, as shown in endocardial CA studies, an anatomical ablation performed empirically (i.e., at presumed GP sites) was associated with similar results compared to ablations driven by meticulous GP localization using high-frequency stimulation (15). This can be explained by the GP, in the majority of patients, being in nearly the same locations. Although our thoracoscopic approach was not intentionally aimed to ablate GPs (no maneuvers, such as high-frequency stimulation, were done to locate the GPs accurately), the ablation line of the COBRA catheter, nonetheless, covered the locations where GP are mainly found. Thus, one can expect that the ablations using the COBRA linear catheter could lead to GP ablation as well and our findings confirm this expectation. The parameters of HRV were changed significantly during PVI + GP ablation, which was in contrast to hybrid patients, in whom no changes of HRV parameters were present. Not a single vagal response was observed during GP ablation in the hybrid patients, in contrast to the GP group patients, where a vagal response was present in 60%.

The clinical effects of GP ablation are difficult to assess and our study was not designed to assess these effects. Some authors have shown that GP ablation is associated with more favorable outcomes in terms of AF freedom, even in patients with persistent AF (4,7), while other reports have failed to confirm these benefits (16). Our cohort was too small to analyze the clinical follow-up and the importance of GP ablation. The clinical results of hybrid ablation seem to be promising and not easily explained by the box lesion itself. In catheter based studies, the box lesion, i.e., isolation of the whole posterior wall by PVI, plus the additional of a roof line and inferior line, was not found to be superior compared to PVI alone (17,18).

Despite several observational and randomized clinical studies regarding the clinical effect of GP ablation, few studies have been published that address the exact effect of GP (or PVI with and without concomitant GP ablation) ablation on HRV parameters.

Ketels *et al.* (19) showed that circumferential PVI (without additional GP ablation) induced an acute acceleration in the heart rate. They reported that the HR at the end of the procedure (62 ± 9 bpm) was significantly higher compared to the HR before the procedure (54 ± 8 bpm). This finding was very similar to that seen

in our GP patients, in whom the HR increased from 68 ± 12 (pre-procedure) to 75 ± 11 bpm (post-procedure). Wang *et al.* (20) demonstrated that HRV parameters (e.g., LF/HF ratio) decreased significantly after both segmental and circumferential PVI; this decrease was similar to that seen in our GP patients. Similarly, Suwalski *et al.* (21) showed a comparable decrease in LF/HF after epicardial PVI, which was performed during coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and concomitant AF. The LF/HF ratio, which is assumed to be an important parameter of sympathovagal balance, decreased significantly in our GP group, which confirmed the effect of ablations on autonomic tone. No change in the LF/HF ratio was present in the Hybrid group. Unfortunately, we couldn't compare changes in the LF/HF ratio before and after surgical ablation because almost all the patients were in AF at the beginning of the thoracoscopic procedure, thus, no baseline analysis before ablation could be performed. However, the comparison of the LF/HF ratio between the Hybrid and GP group before the endocardial EP procedure showed that the LF/HF ratio was significantly lower in the Hybrid group than in the GP group, even before the procedure.

During a catheter endocardial ablation procedure, the epicardially located GPs are damaged only via conductive heating. On the other hand, a TA affects just the immediate area where GP are located. The width and depth of the COBRA catheter, with a lesion size of 15–20 mm, indicates that the amount of pericardial tissue ablated during TA can be quite large. Although not intentionally, a TA using a COBRA catheter can easily damage GP sites. Therefore, no effect on HRV parameters during targeted GP ablation performed during a subsequent endocardial procedure would be present.

In our report, the two groups were not comparable regarding the type of AF and associated parameters (such as LA size). In our center, patients with persistent or long-standing persistent AF are recommended to hybrid ablation. Moreover, a large percentage of patients with persistent or long-standing persistent AF, who refused a hybrid ablation, and CA ablations, were in AF before the CA; thus, HRV measurements were not possible, which explains the absence of any long-standing persistent AF patients in the GP group.

Theoretically, the absence of long-standing persistent AF patients in the GP group could have affected our results. However, in the literature, positive clinical effects associated with GP ablation in persistent and long-

standing persistent AF patients have been described. Pokushalov *et al.* showed that a GP ablation and additional circumferential isolation of all PV offered a success rate of 59.6% (8), and the acute effect of PVI on HRV parameters was described even in these patients (22). In our patients, the effect of GP ablation on HRV parameters was also similar in the subgroup of GP patients with persistent AF; although due to the small number of patients with persistent AF, no statistical analysis could be done. While we cannot exclude the effect the type of arrhythmia might have on HRV following a GP ablation, the complete absence of any effect of GP ablation among our Hybrid patients in our opinion, cannot be explained by arrhythmia type only, but is understandable in terms of TA-associated incidental GP ablation.

Conclusions

Vagal responses and ANS changes were observed in the GP group. Targeted ablation of GPs in patients subsequent to TA had no effects on any of the measured HRV parameters. TA using a COBRA linear catheter might appear to lead to incidental ablation of the GP as well.

Study limitation

The major limitation of the current study is the small number of patients enrolled in the hybrid group. Only patients with symptomatic persistent and long-standing AF are recommended to have that procedure, therefore, the number of patients was limited. Moreover, only patients who are in sinus rhythm (SR) at the beginning of the EP procedure, could have been enrolled (patients in AF cannot be analyzed). It further decreased the number of available patients. Another limitation was the absence of ECG recordings and HRV analysis of hybrid patients during the surgical part of the procedure. The analysis of ECG before and after surgery could have been very important to assess the effect of surgery on HRV, unfortunately, due to inclusion criteria for hybrid ablation (persistent or long-standing persistent AF), the vast majority of patients were in AF at the beginning of the surgery and therefore this analysis could not have been done. Finally, the heterogeneity of the patients was an issue, with the majority of PVI + GP patients having paroxysmal AF, in whom the effects of PVI could differ. However, the study was completely consistent with our current policies of only recommending hybrid ablation

to persistent AF patients, while paroxysmal AF patients were recommended to undergo PVI.

Acknowledgements

Funding: The study was supported by a research grant from the Ministry of Health, Czech Republic, Nr. AZV 16-32478A.

Footnote

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The study was approved by institutional ethics committee of University hospital Kralovske Vinohrady (No. EK-VP/28/3/2015) and written informed consent was obtained from all patients.

References

1. Wilber DJ, Pappone C, Augello G, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
2. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2246-80.
4. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2318-25.
5. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997;247:289-98.
6. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium: implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;47:203-12.
7. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, et al.

- Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm* 2013;10:1280-6.
8. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:342-6.
 9. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514-22.
 10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
 11. Gelsomino S, Van Breugel HN, Pison L, et al. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:401-7.
 12. Osmancik P, Budera P, Zdarska J, et al. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2016;13:1246-52.
 13. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, et al. Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 2014;113:210-20.
 14. Qin M, Liu X, Jiang WF, et al. Vagal response during pulmonary vein isolation: Re-recognized its characteristics and implications in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;211:7-13.
 15. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, et al. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study. *Heart Rhythm* 2011;8:672-8.
 16. Oswald H, Klein G, Koenig T, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:57-62.
 17. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, et al. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:35-40.
 18. Chilukuri K, Scherr D, Dalal D, et al. Conventional pulmonary vein isolation compared with the “box isolation” method: a randomized clinical trial. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;32:137-46.
 19. Ketels S, Houben R, Van Beeumen K, et al. Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace* 2008;10:1406-14.
 20. Wang K, Chang D, Chu Z, et al. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:569564.
 21. Suwalski G, Suwalski P, Kalisnik JM, et al. How does successful off-pump pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation influence heart rate variability and autonomic activity? *Innovations* 2008;3:1-6.
 22. Seaborn GE, Todd K, Kevin A. et al. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:23-33.

Cite this article as: Zdarska J, Osmancik P, Budera P, Herman D, Prochazkova R, Talavera D, Straka Z. The absence of effect of ganglionated plexi ablation on heart rate variability parameters in patients after thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Dis* 2017. doi: 10.21037/jtd.2017.11.119

A.2 Changes in Heart Rate Variability in Patients With Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation and Ganglionated Plexus Ablation

Changes in Heart Rate Variability in Patients With Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation and Ganglionated Plexus Ablation

J. VESELA¹, P. OSMANCIK¹, D. HERMAN¹, R. PROCHAZKOVA¹

¹Third Internal – Cardiology Clinic, University Hospital Kralovske Vinohrady, Charles University, Prague, Czech Republic

Received July 10, 2017

Accepted July 10, 2018

Epub Ahead of Print October 23, 2018

Summary

Pulmonary vein isolation (PVI) is the cornerstone in the treatment of patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). Some research has suggested studies have shown that modification of ganglionated plexuses (GP), performed with PVI, could lead to even better outcomes. The aim of this study was to determine the effect of PVI on the autonomic system. Heart rate variability (HRV) was used as a marker of autonomic system activity. Twenty-six PAF patients underwent PVI (PVI group) and twenty patients underwent PVI plus a GP ablation (GP group). In each group, 5 min long ECG signals obtained before and after the electrophysiology EP study were analyzed. Time and frequency domain parameters were evaluated. Vagal responses during ablation were observed in 15 (58 %) patients in the PVI group and in 12 (60 %) patients in the GP group. The change in normalized power in the low frequency (LF) and in the LF/HF ratio, before and after ablation, was statistically significant in both groups (LF/HF 2.6±1.6 before vs. 1.4±1.7 after ablation in PVI group and LF/HF 3.3±2.6 before vs. 1.8±1.9 after ablation in the GP group). Relative to heart rate variability parameters, there were no differences between PVI and PVI + plus GP ablation.

Key words

Atrial fibrillation • Ablation • Heart rate variability • Ganglionated plexus

Corresponding author

P. Osmancik, Third Internal – Cardiology Clinic, Cardiocenter, University Hospital Kralovske Vinohrady, Srobarova 50, Prague, Czech Republic. Fax: 00420 267 162 817. E-mail: pavel.osmancik@gmail.com

Introduction

Atrial fibrillation (AF), the most common sustained arrhythmia, is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Pulmonary vein isolation (PVI) is the cornerstone for treatment of patients with AF. In patients with paroxysmal AF (PAF), the success rate of PVI has been described as between 60-70 % in the midterm (Wilber *et al.* 2010, Jaïs *et al.* 2008). However, despite the relatively good efficacy of PVI in PAF, the rate of arrhythmia reoccurrence remains high.

Autonomic tone seems to play an important role in the initiation of AF (Bettoni 2002). Recently, numerous studies have shown that radiofrequency energy applications at either proven or presumed autonomic ganglia (ganglionated plexuses, GP) locations, can significantly influence vagal reflexes and increase the efficacy of ablations (Pappone 2004). Therefore, modification of the left atrial GP has been proposed as a potential way to improve PAF treatment (Katritsis *et al.* 2011).

Heart rate variability (HRV) analysis is a very useful, non-invasive, investigative tool for evaluating changes in autonomic tone (Heart Rate Variability. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology 1996). HRV describes variations in both instantaneous heart rate and RR intervals. RR intervals are obtained from a surface ECG and subsequently analyzed using special software. Like targeted GP ablations, PVI can induce an immediate decrease in autonomic functions (Bauer *et*

al. 2006). Calo *et al.* (2012) described that radiofrequency catheter ablation in the right atrium determined significant autonomic changes. Surprisingly, an assessment of HRV parameters following PVI performed with and without concomitant GP ablation has not been performed and therefore remains unknown. The aim of the study was to assess the effect of PVI and PVI plus GP ablation in the left atrium and on HR variability parameters (determined before and after catheter ablation). We hypothesized that PVI plus GP ablation would have more significant effect on HRV parameters compared to PVI alone.

Methods

Patient population

Patients with paroxysmal, or persistent AF were enrolled in the study. The definition of AF was based on current AHA/ACC/HRS guidelines (January *et al.* 2014). The study was performed as a prospective, observational study. Written informed consent was obtained from all participants, and the study was approved by the local Ethics Committee. All procedures performed in studies were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. The inclusion criteria were paroxysmal or persistent AF and a signed informed consent; major exclusion criteria were significant valvular disease, severe left ventricular dysfunction, thyrotoxicosis, and left atrial diameter >60 mm. Minor exclusion criteria were the absence of sinus rhythm before and after the electrophysiology (EP) procedure, administration of any AADs during the procedure or the need for DC cardioversion during the procedure. Patients were randomly divided in two groups (PVI alone is PVI group, and PVI plus GP ablation is GP group) using the envelope method.

Patients in the PVI group underwent PVI, performed using our standard PVI procedures (see below). Patients in the GP group, underwent PVI, using the same procedures as the PVI group, followed by a GP ablation of presumed GP sites.

Ablation protocol

All the procedures were done in the morning in the fasting state (overnight fasting). All electrophysiological procedures were performed using the Carto 3 mapping system and the LabSystem Pro (Boston Scientific) EP recording system, which used a decapolar

catheter inserted into the coronary sinus (Dynamic, Boston Scientific). Two trans-septal punctures were made (under intracardiac echocardiography (ICE) guidance (AcuNav, Siemens)), one for the circular mapping (Lasso) catheter and the other for the CARTO ablation catheter (ThermoCool Smart-Touch, Biosense-Webster, Inc.). After creating an anatomical CARTO map of the left atrium, the borders of all four pulmonary veins (PVs) were visualized using ICE and marked on the CARTO map. Next, all 4 PVs were isolated using point-by-point radiofrequency ablation (25-35 W on the anterior wall, 20-25 W on the posterior wall, maximum temperature 43 °C, contact force >5 g). In the majority of cases, the left veins were isolated by one wide circle without touching the carina between them. The right pulmonary veins were isolated separately. The isolation of each vein was checked for entrance and exit blocks using Lasso catheters. Once the isolation of all PVs was complete, no further ablations were performed in PVI group. In the GP group, after isolation of all pulmonary veins, the ganglionated plexuses were ablated based on GP locations reported by Pokushalov *et al.* (2013) and Katrakis *et al.* (2013). In brief, four areas in the left atrial (LA) walls were ablated: (1) superior and posterior to left superior pulmonary vein (LSPV, 1-2 cm outside the ostium of the LSPV and in the area between the superior aspect of the pulmonary vein (PV) antrum and the posterior LA wall), (2) inferior and posterior to the left inferior pulmonary vein (LIPV), (3) anterior to the right superior pulmonary vein (RSPV) (1-2 cm from the RSPV to the supero-anterior LA wall), and (4) below the right inferior pulmonary vein (RIPV, 1-2 cm inferior to the RIPV). For each GP, at least 5 RF application (20-30 s, 20-25 W) were made, depending on the ablation site. In patients with documented typical flutter, the sheath was withdrawn to the right atrium, a 20-polar halo catheter was added, and an ablation of the cavotricuspid isthmus was also performed.

Heart rate variability

Heart rate variability was used as an indicator of autonomic activity in accordance with guidelines for standardization (Heart Rate Variability. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology 1996). Time-domain and frequency-domain indices were calculated from 5-minute ECGs recorded before (on the table in the EP lab just prior to groin puncture) and immediately after the procedure (after all catheters had been withdrawn, although sheaths were left in the inferior vena cava). The

LabSystem Pro EP recording system (Boston Scientific) was used for signal recording. ECGs from patients were exported to .txt files. These .txt files were prepared in a specific format using appropriate software for further analysis in Kubios HRV (University of Eastern Finland) (Tarvainen *et al.* 2014). All the analyses were done offline after the procedure, however, all ECG tracings and data were recorded and collected prospectively. All ectopic beats were excluded from analysis and all R-wave detection errors were corrected using manual inspection. The time-domain parameter, i.e. the mean heart rate and the standard deviation of instantaneous heart values, were evaluated. Spectral analysis of electrocardiogram segments was performed using an autoregressive model. The normalized values of the power of the low frequencies (LF) and high frequencies (HF) were investigated. The autonomic balance was assessed using the spectral LF to HF ratio (LF/HF).

Statistical analysis

Statistical analysis was done using SigmaStat 4.0 software (Systat Software, Inc.). Data were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. If the normality test was passed, the differences in the mean value of the parameters were tested using the paired t-test. If the normality test failed, the Wilcoxon Signed Rank test was used. The P value for significance was 0.05.

Results

Patient's and procedural characteristics

All patients in this study underwent the EP part of the procedure between January 2014 and June 2016. Forty-six patients were enrolled in the study. The PVI group consisted of 26 (10 men, 16 women) patients and the GP group consisted of 20 patients (12 men, 8 women). The characteristics of patients and procedures are shown in Table 1. During the procedure, all patients were slightly sedated, using midazolam (approx. 2-5 mg/procedure) and fentanyl (approx. 0.2-0.6 mg/procedure); the sedation was similar in both groups. Fifteen (57 %) patients in the PVI group and 12 (60 %) patients in the GP group were treated by beta-blockers ($p=0.87$). One patient in the PVI group (3.8 %), and one patient in the GP group (5 %) were treated by amiodarone. All other antiarrhythmics were withdrawn 5 half times before ablation.

During the procedure, all patients were slightly sedated, using midazolam (3.1±2.1 mg in the PVI group,

and 2.7±1.5 mg in the GP group, $p=0.7$) and fentanyl (380±172 µg in the PVI group, and 413±200 µg in the GP, $p=0.4$). Thus, the sedation was similar in both groups. In the PVI group, 7 patients suffered from persistent AF and 19 patients suffered from paroxysmal AF, and in the GP group, 5 patients suffered from persistent AF and 15 patients suffered from paroxysmal AF. All patients in both group were in sinus rhythm at the beginning of the procedure and left atrial dimensions were similar in both group.

Vagal responses

In the PVI group, 96 % (25 of 26 patients) had all 4 PVs isolated at the end of the procedure (in 1 patient, only 3 PVs were isolated at the end of the procedure). All patients from the GP group had fully successful PV isolation (i.e. all patients had all 4 PV isolated).

Positive vagal responses (VR, defined by Qin *et al.* (2016) as a >20 % decrease in heart rate during sinus rhythm) during ablation were present in 15 (58 %) patients in the PVI group and in 12 (60 %) patients in GP group. The mean number of VR per patient was 4.5±2.3 (range 2-11 VR) in the PVI group. Thirteen patients (87 %) in PVI group experienced VR during ablation around the LSPV, 6 patients (40 %) around the LIPV, 3 patients (20 %) anterior to the RSPV, and 4 patients (27 %) anterior to the RIPV (Fig. 1).

In the GP group, there were 3.8±2.8 VRs per patient (range 1-10 VR). The ablation locations where VR was observed, was similar to the PVI group. Eleven patients (92 %) experienced VR during ablation anterior to the LSPV, 2 patients (17 %) posterior to the LIPV, 5 (42 %) anterior to the RSPV, and 7 (58 %) anterior to the LIPV. VR during targeted ablation of GP were only observed in 3 patients (25 %) in the GP group, all the other VR were observed during the PVI performed prior to GP ablation. Typical areas with vagal responses observed during ablations are shown in Figure 1.

The effect of the ablation on HRV

Five-minute-long ECG recordings of all patients obtained before and after the EP procedure were analyzed (results are shown in Table 2). The most important parameter among the time-domain results was HR. Heart rate before the procedure was statistically significantly lower in both groups compared to the HR at the end of the procedure (PVI group: before EP 67±10 bpm vs. after EP 79±14 bpm, $p<0.00$ and GP group: 68±12 bpm before EP vs. 75±11 bpm after EP, $p=0.005$).

Table 1. Characteristics of patients and procedures.

	PVI group	GP group	Total
Gender, n (%)			
Female	16 (62 %)	8 (40 %)	24 (52 %)
Male	10 (38 %)	12 (60 %)	22 (48 %)
Age, mean \pm S.D. ¹	61 \pm 11	60 \pm 10	
BMI ²	29.2 \pm 5.5	27.3 \pm 3.9	
Persistent AF ³	7	5	12
Long-standing persistent AF	0	0	0
Paroxysmal AF	19	15	34
Echocardiography parameters			
Ejection fraction (%) \pm S.D.	62 \pm 3	61 \pm 3	
Left atrial dimension (mm) \pm S.D.	38 \pm 5	39 \pm 5	
Ablation parameters			
Time of the procedure (min)	216 \pm 42	208 \pm 40	
Fluoroscopy time (min)	15 \pm 5	16 \pm 6	
Left atrial volume according to Carto (ml)	82 \pm 19	95 \pm 23	
Total ablation time (min)	45 \pm 13	48 \pm 7	
Ablation time of GP⁴			
LSPV GP (s)	-	260 \pm 79	
LIPV GP (s)	-	168 \pm 65	
RSPV GP (s)	-	255 \pm 93	
RIPV GP (s)	-	153 \pm 85	
Completed all PV ⁵ isolation (%)	96 % (25 from 26)	100 %	
Completed box lesion (%)	-	-	
Vagal reaction during ablation	15 (58 %)	12 (60 %)	

¹ S.D. – standard deviation, ² – BMI – body mass index, ³ – AF – atrial fibrillation, ⁴ – GP – ganglionated plexus, ⁵ – PV – pulmonary vein.

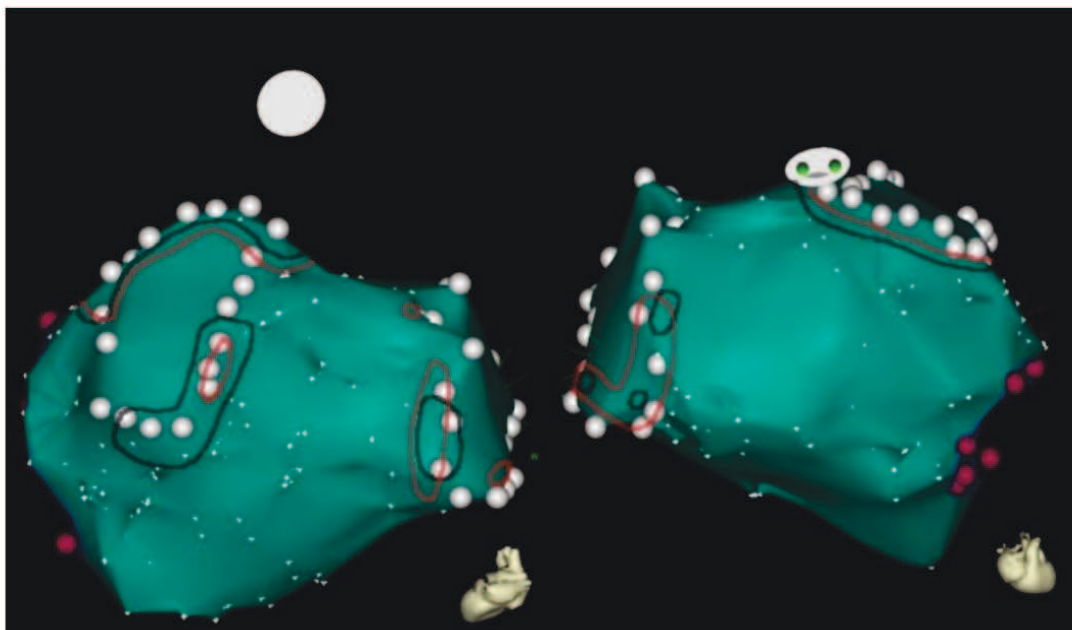


Fig. 1. Typical areas with vagal responses were observed during ablations. The red areas were seen in the GP group and the green areas were seen in the PVI group.

Table 2. Calculated time and frequency domain parameters.

	PVI group			GP group		
	Before EP	After EP	p	Before EP	After EP	p
Time domain results						
<i>Mean RR² (ms)</i>	918 ± 134	784 ± 149	<0.001	915 ± 157	823 ± 125	0.002
<i>SDNN³ (ms)</i>	48 ± 24	39 ± 33	0.207	58 ± 39	45 ± 45	0.305
<i>Mean HR⁴ (1/min)</i>	67 ± 10	79 ± 14	<0.001	68 ± 12	75 ± 11	0.005
<i>STD⁵ HR (1/min)</i>	3 ± 1	3 ± 3	0.741	5 ± 4	4 ± 4	0.665
Frequency domain results – AR⁶ spectrum						
LF⁷ (0.04-0.15 Hz)						
<i>Peak (Hz)</i>	0.044 ± 0.006	0.053 ± 0.027	0.250	0.045 ± 0.009	0.048 ± 0.022	1
<i>Normalized power (n.u.)</i>	67 ± 12	50 ± 16	<0.001	70 ± 13	50 ± 24	0.001
HF⁸ (0.15-0.4 Hz)						
<i>Peak (Hz)</i>	0.186 ± 0.060	0.210 ± 0.067	0.214	0.175 ± 0.050	0.205 ± 0.070	0.06
<i>Normalized power (n.u.)</i>	32 ± 12	50 ± 16	<0.001	30 ± 13	50 ± 24	0.001
Total power (ms²)	2,987 ± 3,384	2,685 ± 4,250	0.322	4,820 ± 7,739	3,510 ± 6,940	0.330
LF/HF⁹	2.6 ± 1.6	1.4 ± 1.7	<0.003	3.3 ± 2.6	1.8 ± 1.9	0.030

¹ – EP – electrophysiology, ² – RR – heart rate interval during sinus rhythm, ³ – SDNN, standard deviation of consecutive normal-to-normal intervals, ⁴ – HR – heart rate, ⁵ – STD HR – standard deviation of consecutive normal-to-normal beat, ⁶ – AR – autoregressive, ⁷ – LF – low frequency, ⁸ – HF – high frequency, ⁹ – LF/HF, ratio between low-frequency and high-frequency power.

Regarding the analysis of the frequency-domain, low frequency (LF) and high frequency (HF) parameters were analyzed. The results of peak frequency, HF-, and LF-domain parameters are shown in Table 2. Normalized power in the LF part decreased immediately after the procedure compared to values before the procedure, this was true in both the PVI and GP groups (67±12 n.u. before and 50±16 n.u. after, p<0.001 in the PVI group, resp. 70±13 n.u. vs. 50±24 n.u., p=0.001 in the GP group). Additionally, the relative changes were similar in both groups (the increase in HF power was 48 % in the PVI group and 50 % in the GP group). Furthermore, normalized power in the HF part increased after the procedure compared to values before the procedure, and was similar in both groups (32±12 n.u. before and 50±16 n.u. after the procedure, p<0.0001 in the PVI group, and 30±13 n.u. before and 50±24 after the procedure, p=0.001 in the GP group). The LF/HF ratio decreased significantly in both the PVI and GP group (2.6±1.6 before and 1.4±1.7 after, p<0.003, and 3.3±2.6 before vs. 1.8±1.9 after, p=0.03; Table 2, Fig. 2). The decrease in the LF/HF ratio was not significantly different between the two groups.

Discussion

Surprisingly, in our patients, the PVI performed as a single procedure without touching the presumed GP locations had a similar effect on HRV parameters as PVI plus targeted GP ablation.

GP ablation, with the goal of denervation of the ANS, has been proposed as a promising strategy when added to pulmonary vein isolation (Pappone 2004, Zhang *et al.* 2012). The autonomic nervous system facilitates genesis and maintenance of atrial fibrillation and atrial denervation effectively reduces AF inducibility (Scherlag *et al.* 2005). GP ablation (defined as abolishment of VRs during ablation) often occurs as “collateral damage” during PVI. Pappone (2004) reported that vagal responses were observed in 34.3 % of patients during wide circumferential PVIs. VRs were elicited from more than one site in most patients. The most common VR locations were the cranial junction between the left superior PV and LA (95 % patients) and the septal or anterior junction between the right superior PV and LA (25 % patients) (Pappone 2004). Similar results were published Qin *et al.* (2016). They observed a vagal reaction during PVI in 156 of 479 patients (33 %). VRs were elicited

during RF ablation on the roof of the LSPV (65.4 %) and the anterior part of the RSPV (44.9 %) (Quin *et al.* 2016). Our results are in agreement with these observations. In our study, vagal responses were seen in 15 (58 %) patients in the PVI group and in 12 (60 %) patients in the GP group. VRs were also seen in more than one site per

patient (4.5 ± 2.3 vs. 3.8 ± 2.8 in the PVI and GP group, respectively). Vagal reactions were seen in 87 % and 92 % of patients during ablations around the LSPV and in 20 % and 42 % of patients during ablation around the RSPV, in the PVI and GP group, respectively.

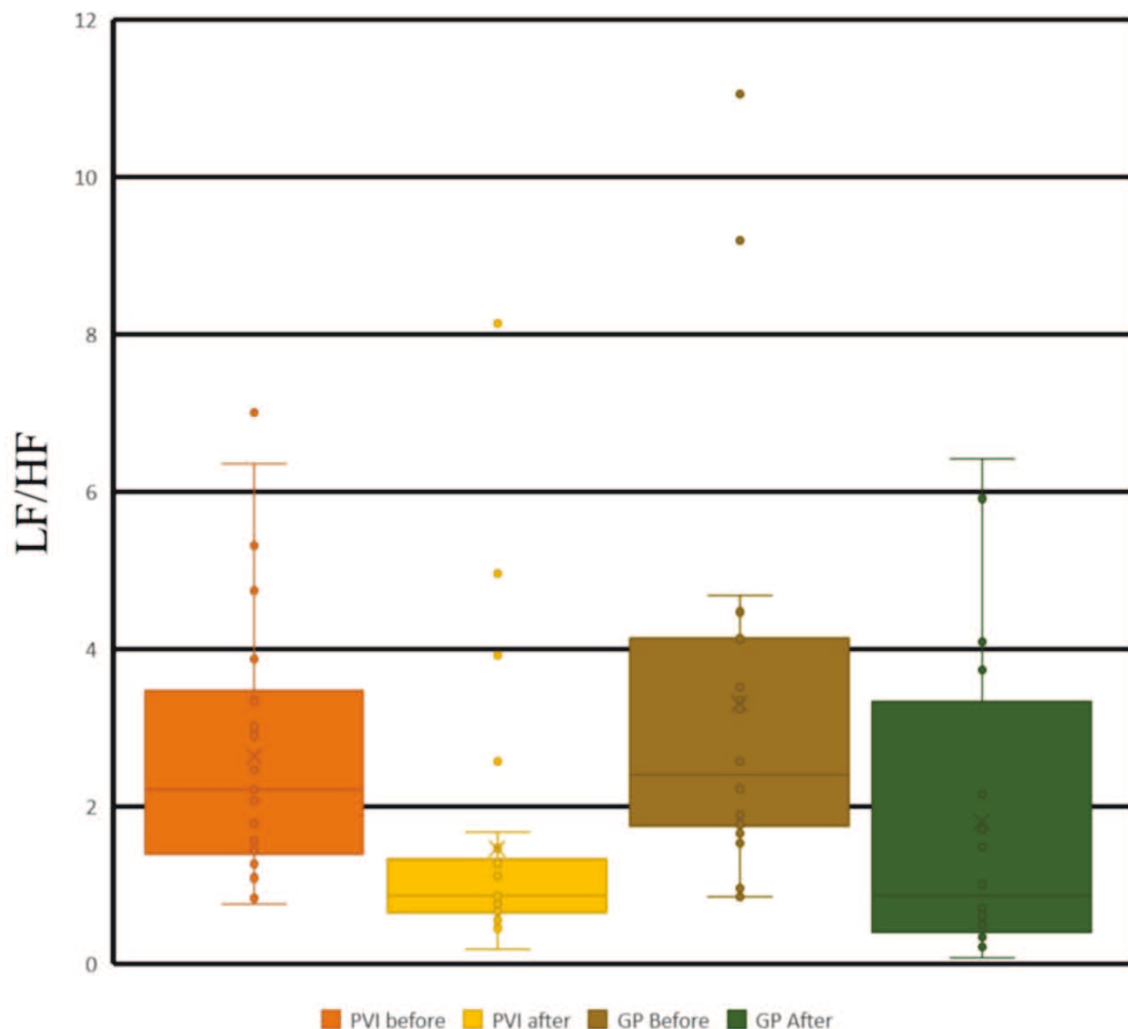


Fig. 2. LF/HF ratios for both groups. There was a significant decrease in the LF/HF ratio in the PVI and GP group (i.e. comparing values pre- and post-procedure).

We hypothesized more vagal responses during anatomical GP ablation. However, vagal responses were only seen in three patients (15 %) in GP group during the GP ablation procedure. On the other hand, in the GP group, vagal responses were present in 70 % of patients during the preceding PVI. Thus, the absence of the vagal responses during GP ablation in the GP group could not be explained by the absence of GPs or vagal responses in general. Since vagal responses were present during the preceding PVI, it could be that the PVI procedure damaged the GPs, which then led to an

absence of vagal responses during the GP ablation procedures.

The most accurate technique for locating GPs should be high-frequency (HF) stimulation of presumed GP sites. However, Pokushalov showed that due to the similar locations of GPs in the majority of patients, an anatomical ablation performed empirically (i.e. at presumed GP sites) was associated with similar or even better results compared to ablations driven by GP localization using HF stimulation (Pokushalov *et al.* 2010). If we look at GP locations, the majority can be

seen to be quite close to the ostia of the PVs (this is especially true for the upper PVs). Thus, the low incidence of vagal responses during GP ablation in our patients could be explained by GP damage (at least partial damage) that occurred during the immediately preceding pulmonary vein isolation procedure.

Heart rate is modulated by the action of the parasympathetic nervous system (*via* the vagal nerve) and the sympathetic nervous system (*via* sympathetic fibers and ganglia). HRV presents a simple, non-invasive method to assess the activity of the autonomic nervous system. As previously demonstrated (Seaborn *et al.* 2014, Ketels *et al.* 2008), pulmonary vein isolation is associated with an acute acceleration in heart rate. As expected, we also observed an acute increase in heart rate in both groups of patients. Recently, a decrease in the LF/HF ratio was also described. Seaborn *et al.* (2014) described a reduction in the LF/HF ratio after PVI (1.26 ± 1.0 before PVI vs. 0.89 ± 1.05 one hour after PVI, in patients without AF recurrence and 1.66 ± 1.7 before PVI vs. 1.16 ± 1.24 after PVI, in patients with AF recurrence). Similarly, a significant decrease in the LF/HF ratio after circumferential and segmental PVI was observed by Wang *et al.* (2013). According to our calculations, the LF/HF ratio, which is used as an accepted parameter of sympatho-vagal balance, decreased significantly during the PVI in the PVI group (2.6 ± 1.6 before PVI vs. 1.4 ± 1.7 after PVI), as well as after GP ablations in the GP group (3.3 ± 2.6 before vs. 1.8 ± 1.9 after). The changes in both groups were very similar, which indicates that endocardial PV isolation performed antrally might be associated with similar changes in HR variability as it is present in additional GP ablations.

Some studies show that HRV changes during PVI, as a marker of autonomic nervous system modification, can predict the success of PVI in terms of arrhythmia – free survival. Yoshida *et al.* (2009) showed that changes in high frequency power after the segmental

pulmonary vein isolation was a significant predictor of atrial fibrillation recurrence. Seaborn *et al.* (2014) have shown that patients with PAF recurrence after a single circumferential pulmonary vein isolation have HRV attenuated by the procedure only intermittently, whereas patients without PAF recurrence have sustained changes in HRV. Our study was not focused on procedural outcome but HRV recordings could be a potentially important marker for recurrence of atrial arrhythmia.

Conclusions

Acute vagal responses and autonomic nervous system changes were observed in both the PVI and GP group and in similar fashion. Antral PVI alone itself (i.e. without targeted ablation of GPs) might be associated with GP damage (at least to some degree) and therefore may produce similar effects as GP ablations, relative to the cardiac ANS activity.

Study limitations

The obvious limitation of the current study is the small number of patients enrolled in the PVI + plus GP ablation group. Drugs administered during the procedure, pain or anxiety could affect the acute results of HRV analysis. Furthermore, ablation of ganglionated plexi were empirical without attempt for confirmation (e.g. high frequency stimulation).

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

The study was supported by a research grant of the Ministry of Health, Czech Republic, Nr. PROGRES Q38 and by a research grant AZV 16-32478A.

References

- BAUER A, DEISENHOFER I, SCHNEIDER R, ZRENNER B, BARTHEL P, KARCH M, WAGENPFEIL S, SCHMITT C, SCHMIDT G: Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart Rhythm* **3**: 1428-1435, 2006.
- BETTONI M: Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* **105**: 2753-2759, 2002.
- CALO L, REBECCHI M, SCIARRA L, DE LUCA L, FAGAGNINI A, ZUCCARO LM, PITRONE P, DOTTORI S, PORFIRIO M, DE RUVO E, LIOY E: Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **5**: 22-31, 2012.

- HEART RATE VARIABILITY: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* **93**: 1043-1065, 1996.
- JAÏS P, CAUCHEMEZ B, MACLE L, DAOUD E, KHAIRY P, SUBBIAH R, HOCINI M, EXTRAMIANA F, SACHER F, BORDACHAR P, KLEIN G, WEERASOORIYA R, CLÉMENTY J, HAÏSSAGUERRE M: Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* **118**: 2498-2505, 2008.
- JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS, CALKINS H, CIGARROA JE, CLEVELAND JR, CONTI JB, ELLINOR PT, EZEKOWITZ MD, FIELD ME, MURRAY KT, SACCO RL, STEVENSON WG, TCHOU PJ, TRACY CM, YANCY CW: Clinical Practice Guideline: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Col Cardiol* **64**: 2246-2280, 2014.
- KATRITSIS DG, GIAZITZOGLOU E, ZOGRAFOS T, POKUSHALOV E, PO SS, CAMM AJ: Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study. *Heart Rhythm* **8**: 672-678, 2011.
- KATRITSIS DG, POKUSHALOV E, ROMANOV A, GIAZITZOGLOU E, SIONTIS GC, PO SS, CAMM AJ, IOANNIDIS JP: autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation a randomized clinical trial. *J Am Col Cardiol* **62**: 2318-2325, 2013.
- KETELS S, HOUBEN R, VAN BEEUMEN K, TAVERNIER R, DUYTSCHAEVER M: Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace* **10**: 1406-1414, 2008.
- PAPPONE C: Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* **109**: 327-334, 2004.
- POKUSHALOV E, ROMANOV A, ARTYOMENKO S, TUROV A, SHIROKOVA N, KATRITSIS DG: Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* **33**: 1231-1238, 2010.
- POKUSHALOV E, ROMANOV A, KATRITSIS DG, ARTYOMENKO S, SHIROKOVA N, KARASKOV A, MITTAL S, STEINBERG JS: Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: A randomized comparison. *Heart Rhythm* **10**: 1280-1286, 2013.
- QIN M, LIU X, JIANG WF, WU SH, ZHANG XD, PO S: Vagal response during pulmonary vein isolation: Re-recognized its characteristics and implications in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* **211**: 7-13, 2016.
- SCHERLAG BJ, YAMANASHI W, PATEL U, LAZZARA R, JACKMAN WM: Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Col Cardiol* **45**: 1878-1886, 2005.
- SEABORN GEJ, TODD K, MICHAEL KA, BARANCHUK A, ABDOLLAH H, SIMPSON CS, AKL SG, REDFEARN DP: Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **19**: 23-33, 2014.
- TARVAINEN MP, NISKANEN JP, LIPPONEN JA, RANTA-AHO PO, KARJALAINEN PA: Kubios HRV – Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* **113**: 210-220, 2014.
- WANG K, CHANG D, CHU Z, YANG Y, GAO L, ZHANG S, XIA Y, DONG Y, YIN X, CONG P, JIA J: Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation. *ScientificWorldJournal* **2013**: 569564, 2013.
- WILBER DJ, PAPPONE C, AUGELLO G, NEUZIL P, REDDY V, DE PAOLA A, MARCHLINSKI F, NATALE A, MACLE L, DAOUD EG, CALKINS H, HALL B, REYNOLDS MR, VINEKAR C, LIU CY, BERRY SM, BERRY DA: Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *JAMA* **303**: 333-340, 2010.
- YOSHIDA N, YAMADA T, MURAKAMI Y, OKADA T, NINOMIYA Y, TOYAMA J, YOSHIDA Y, TSUBOI N, MUTO Y, INDEN Y, HIRAI M, MUROHATA T: Vagal modification can also help prevent late recurrence of atrial fibrillation after segmental pulmonary vein isolation. *Circ J* **73**: 632-638, 2009.

ZHANG Y, WANG Z, WANG W, WANG J, GAO M, HOU Y: Efficacy of cardiac autonomic denervation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* **23**: 592-600, 2012.

A.3 Spectral analysis of atrial components of ablation catheter signals during slow pathway ablation for typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia

SPECTRAL ANALYSIS OF ATRIAL COMPONENTS OF ABLATION CATHETER SIGNALS DURING SLOW PATHWAY ABLATION FOR TYPICAL ATRIOVENTRICULAR NODAL REENTRANT TACHYCARDIA

Jana Ždárská^{1,2}, Pavel Osmančík^{1,2}, Ivona Hošková¹, Dalibor Heřman¹,

Lukáš Kučera³

¹Department of Arrhythmology, Third Internal Cardiology Clinic, Vinohrady Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

²Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

³Joint department of biomedical engineering CTU and First Faculty of Medicine Charles University, Prague, Czech Republic

Abstract

Ablation of the slow pathway is the treatment standard for typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT). However, the risk of complete heart block due to ablation of the fast pathway remains approximately 1%. Spectral analysis of the atrial components of ablation catheter signals during slow pathway ablation can provide additional information for precisely defining ablation sites. A retrospective study of the atrial components of 70 ablation catheter signals obtained from 20 patients was performed. Signals immediately prior to ablations were analyzed. The signals were divided into two groups: “good” (desired ablation answer) and “bad.” MATLAB software was used to analyze the signals. The amplitude spectrum received most attention. Afterwards, we compared similarities between “good” and “bad” signals from one patient using cross-correlation. The study population consisted of 20 patients. Each patient had one “good” signal and two or more “bad” signals. The mean frequency of the “good” signals was 13.37 ± 6.78 Hz and of the “bad” signals was 15.79 ± 6.82 Hz ($p = n.s.$). The relationship between “good” and “bad” signals was 0.73 ± 0.19 . The amplitude spectrum of the atrial components of ablation catheter signals did not provide any useful differentiation for improving ablation accuracy.

Keywords

AVNRT, spectral analysis, slow pathway

Introduction

Radiofrequency ablation (RFA) of the slow pathway has become the gold standard in the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT).

The success rate of this method is greater than 95% [1]. However, the risk of complete heart block due to ablation of the compact portion of the AV node or fast

pathway remains approximately 1% [2]. In many cases, it is difficult to determine the precise ablation site, although, there are several guidelines for determining the approximate location [3]. An appropriate signal on the ablation catheter or emergence of a junctional rhythm, during RFA, is a marker for a successful catheter ablation [4]. We hypothesized that the signals from the slow pathway could have a slightly different spectral analysis compared to signals from the

surrounding area. If there were differences between them in the time domain, then it might be impossible to recognize them visually. A cross-correlation, which is a more sensitive method than visual assessment alone, was used to calculate the similarity between signals. The second step was a spectral analysis of the signals. We postulated that a spectral analysis of the atrial components of ablation catheter signals could provide additional information for precisely defining each ablation site.

Patients and Methods

Patients

Patients presenting with a typical (slow-fast) form of AVNRT were recruited from January 2012 to October 2013. A retrospective study of the atrial components of ablation catheter signals was then performed. Seventy signals obtained from 20 (15 women, 5 men, average age 57) patients were studied.

The study was approved by the local Ethics Committee and written informed consent was obtained from all patients. Prior to the electrophysiological (EP) procedure, all patients were documented as having supraventricular tachycardia that was presumed to be AVNRT based on a 12-lead ECG and the presentation of typical symptoms. Venous access was achieved using the right femoral vein. A 10-polar (deca-polar) catheter (Dynamic, BARD, USA) was inserted into the coronary sinus (CS) and a quadripolar catheter (Viking, BARD, USA) was inserted on the Bundle of His. Additionally, a 4 mm non-irrigated ablation catheter (Alcath, Biotronik) was inserted into the right ventricle. At the beginning of the EP study, the presence of an accessory pathway was excluded using a set of well-described maneuvers (i.e. the activation pattern in the CS during ventricular stimulation and decremental retrograde VA conduction). After this procedure was complete, programmed atrial stimulation was performed. It is common practice in electrophysiology labs to induce AVNRT. When typical AVNRT was not inducible, the presence of an A-H jump (a prolongation of the AH interval > 50 msec) and an atrial echo, with a documented history of supraventricular tachycardia compatible with AVNRT, were sufficient to start the ablation procedure. Between ablations we tested whether AVNRT was still inducible or whether an echo and jump was present. At the end of the procedure all patients were without inducible AVNRT and had no atrial echo.

Only patients with typical (i.e. slow-fast) AVNRT were included in the study; if it was possible to induce an atypical form of AVNRT, the patient was excluded from the study. AV node parameters (AH and HV intervals, and the Wenckebach point) were measured prior to and following ablation. Patients with decreased AV conduction (i.e. suspected fast pathway ablation damage) were also excluded.

Mapping and ablation

The estimated slow pathway area was assessed using an electro-anatomical approach. The initial target zone for mapping was the isthmus of tissue between the tricuspid valve annulus and the CS os [3]. The ablation catheter was inserted into the right ventricle and then moved inferiorly and medially so that it laid anterior to the CS os. It was then withdrawn toward the tricuspid annulus until the distal pair of electrodes recorded a small atrial deflection and a large ventricular deflection with an A/V ratio, on the distal part of the electrode, between approximately 1/10 and 1/3. The objective was to visualize multiple components of the atrial electrogram [3]. If appropriate signals were not found in these anatomical locations, the area between the tricuspid annulus and coronary sinus ostium was mapped until the aforementioned signals were found. The specific slow-pathway signals, previously described by Jackman and Haissaguere, were not specifically mapped [5, 6].

When suitable signals were found, RF energy (using a Stockert EP shuttle) was delivered using the temperature-controlled mode. The power output (30–50 W) of the radiofrequency generator was adjusted according to temperature (50 °C maximum). Energy was supplied based on the ablation response; the expected response was either a junctional rhythm or frequent junctional extrasystoles. If such a response did not occur within approximately 20 seconds, energy delivery was stopped. If the expected response was achieved, the energy delivery was prolonged for a maximum of 60 seconds. Afterward, AVNRT and the presence of an atrial echo and jump were assessed. The procedure was concluded if conduction duality was not present 15 minutes after the last ablation, which was tested with and without isoproterenol.

A LabSystem Pro (Bard, Inc.) was used to record surface ECGs and intracardiac signals. The sampling frequency was 2000 Hz for all analyzed signals. Each signal was filtered with a 0.1–100 Hz band pass filter, which was proposed by Bard.

Signals and statistical analysis

The signals from the ablation catheter were recorded before each ablation. The analysis was done offline after the ablation procedure. The recorded signals were

in the same area that were not associated with these two characteristics were categorized as “bad” signals. Each patient had, at least, one “good” signal and one (or more) “bad” signals. With regard to “good” signals, only those signals measured before the first successful

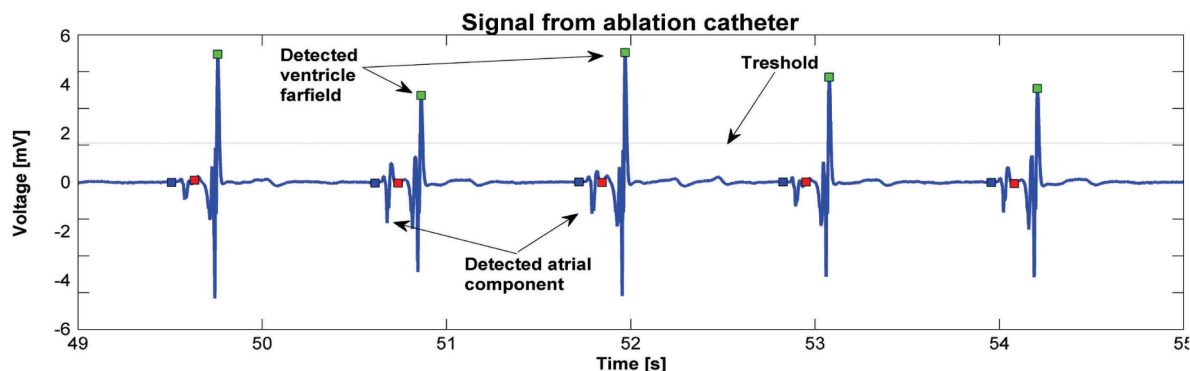


Fig. 1: Activation wave detection using thresholding. Atrial component of the signal in front of the ventricle far-field is selected for further analysis.

divided into two groups: “good” and “bad” according to the effect of the energy application. Signals obtain before ablation were analyzed. “Good” signals (i.e. signals from each slow pathway) were characterized by 1) a typical junctional rhythm (about 60 bpm) or frequent ectopic beats during RF energy application, and 2) the absence of an atrial echo and jump following a particular ablation. Both conditions had to be met prior to the signal being categorized as “good.” Signals

ablation (when two ablations were done on the same spot the signals before the second ablation could be influenced by the first) were analyzed. In recurrences of slow pathway conduction following a successful ablation, no additional “good” signals were analyzed, which excluded possible signal changes due to edema associated with repeated ablations.

MATLAB R2013a was used for signal processing. Software with a graphical user interface (GUI) for

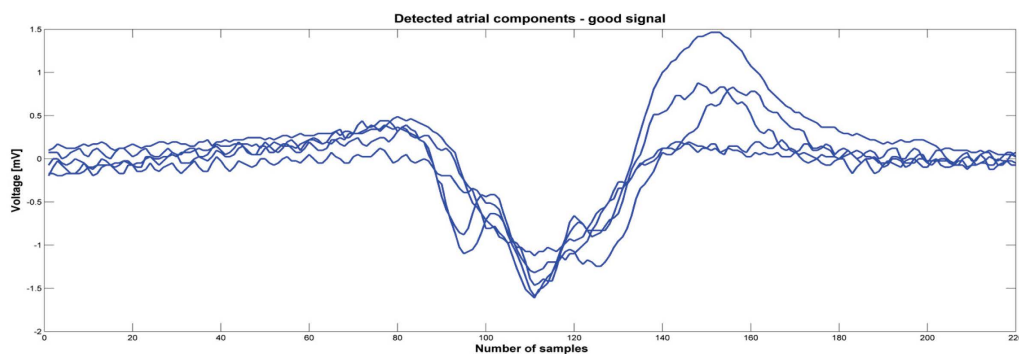


Fig. 2: Detected atrial components from one signal before ablation that was classified as good. Atrial components were synchronized by minimas.

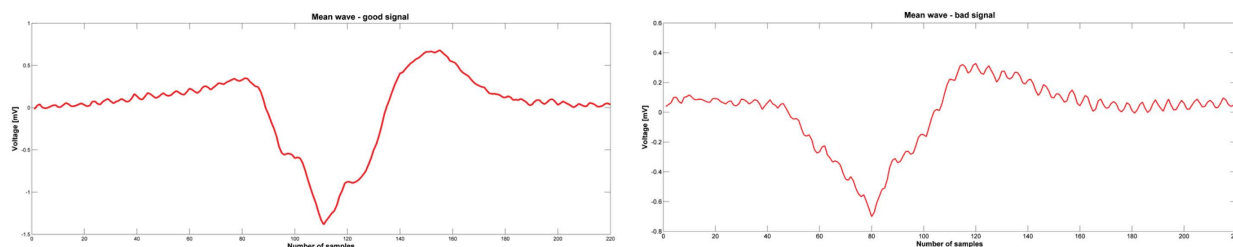


Fig. 3: Mean wave calculated from the detected atrial components. Left picture is calculated from the atrial components showed on the Fig. 3 and the mean wave is for good signal. Right picture is for bad signal.

signal analysis was created for this project. Thanks to the program, we were able to load data from “text” (txt) files exported from the LabSystem. A 1-minute-long signal measured before the start of ablation was exported from the BARD system. Once the “text” files were loaded into the GUI, we chose signals, for analysis, having a duration of four or six seconds, immediately prior to ablation (Fig. 1). During this period, we detected about 5 contractions depending on patient and their current heart rate. We focused on the atrial component of the signal and therefore had to detect the ventricle far-field using thresholding. All detected ventricle far-fields were checked visually. The signal section before the ventricle far-field was used for further analysis (see Fig. 2). The part of the signal before the ventricle far-field was chosen manually based on our experience that there was a brief isoline between the atrial component and ventricle far-field. All atrial components from one patient and one signal had the same length. The minimum of each detected wave was found, and all activation waves were sorted according to the minimum. In order to reduce random events, the program calculated a mean activation wave from the sorted signals (see Fig. 3). Therefore, we had for each period before the ablation the mean wave for further processing. The next step was to obtain the amplitude spectrum of the mean wave. A fast Fourier transform was used to transform the mean wave into a frequency domain (see Fig. 4). Each mean wave was

padding with zeros (zero padding) to signal length 2^n . In our case we obtain 2048 samples. It is customary to pad each segment with zeroes in order to determine the spectral peak location more precisely.

Finally, “good” and “bad” signals were compared using a cross-correlation in the time domain. The cross-correlation was calculated using the Matlab function $[c, lag] = \text{xcorr}(\text{good signal}, \text{bad signal}, \text{'coeff'})$. Parameter ‘coeff’ means that the resulting sequence was normalized from -1 to 1 . The correlation function was normalized to “1” meaning that signals were identically equal or “0” meaning that signals were not dependent. The correlation coefficient was calculated using the Matlab function $R = \text{corrcoef}(\text{good signal}, \text{bad signal})$.

Statistical analysis was done using SigmaStat 3.5 software (Systat Software, Inc.). Data were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences in the mean value of maximum signal frequency between “good” and “bad” signals were tested using the t-test. Normality and equal variance was passed. P value for significance was 0.05.

Results

Twenty patients (15 females) with typical AVNRT, undergoing RFA of the slow pathway were included in

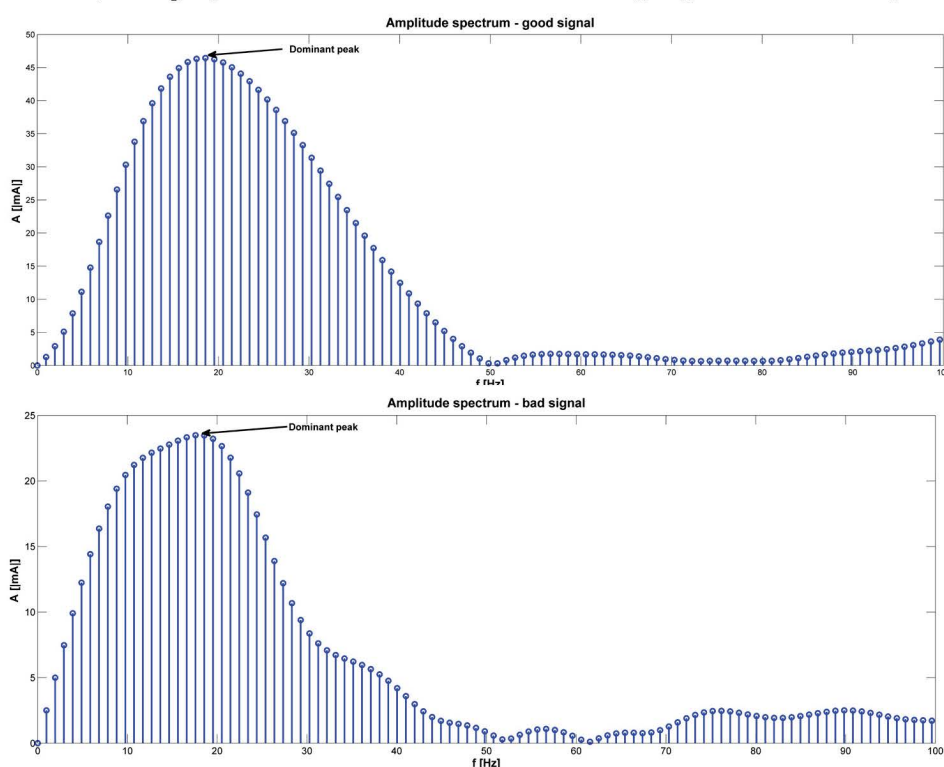


Fig. 4: An example of amplitude spectrum of one signal (above for good signal, below for bad signal). The arrows show the dominant peak. Amplitude spectrum was calculated using fast Fourier transform.

the study. An example of the detected atrial component used for analysis is shown in Fig. 2. An example of the amplitude spectrum of a typical signal is shown in Fig. 4.

Seventy signals were recorded and analyzed: 20 were categorized as “good” signals and 50 as “bad” signals. The mean number of “bad” signal was 2.5 ± 1.9 (range 1–7). The dominant peak in the amplitude spectrum was observed. For each patient, the dominant peak in the amplitude was determined (see Fig. 4). Among the “good” signals, the mean dominant peak in the amplitude spectrum was 13.37 ± 6.78 Hz. Among the “bad” signals, the mean dominant peak was 15.79 ± 6.82 Hz. There was no statistically significant difference between the two groups ($P = 0.185$). The relationship between “good” and “bad” signals expressed using the cross-correlation (expressed as the maximum value calculated by `xcorr`) was 0.73 ± 0.19 (see Fig. 5). The correlation coefficient between “good” and “bad” signal was 0.65 ± 0.20 .

Although the specific slow pathway signal has been described by Haissaguerre and Jackman [5, 6], most electrophysiologists use the electro-anatomical approach. This approach consists of looking for small atrium and large ventricle signals on the ablation catheter with a high frequency, small amplitude, and a multiple-component atrial component in the area between the tricuspid annulus and CS os. Usually, this postero-septal or mid-septal region is mapped. Slow-fast AVNRT typically uses the right anterior extension as an antegrade limb, which lies in the bottom part of the triangle of Koch, and despite inter-patient anatomical differences, the fast pathway rarely lies in this area [7]. The presence of ectopic junctional beats during delivery of RF energy to the site presents a positive signal, and is associated with a high likelihood of AVNRT elimination [8]. Using the electro-anatomical approach, slow pathway signals were not specifically mapped. However, in both electrogram-based and anatomical approaches, small, wide, or

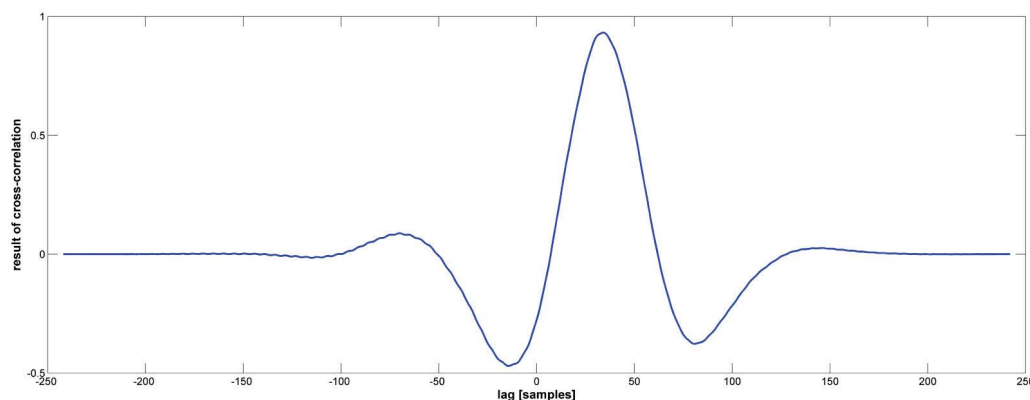


Fig. 5: The result of cross-correlation calculated using Matlab function `xcorr`. On the figure is result for the bad and good signal showed on Fig. 3. The maximum of this function was 0.92. Correlation coefficient was 0.93.

Tab. 1: Baseline information about patients

Number of patients	20 (5 males, 15 females)
Average age	57 ± 17 (18–83)
Number of good signals per patient	1
Average number of bad signals per patient	2.5 ± 1.9 (1–7)
Mean heart rate during AVNRT	158 ± 27 (120–210)

Discussion

A spectral analysis of the atrial component of signals prior to RF ablation did not result in a successful differentiation of “good” and “bad” signals.

fragmented atrial signals should be present on the ablation catheter [9]. In case of a slow pathway, the atrial component should be longer than 40 ms [10].

The slow pathway potential described by Haissaguerre was present shortly after the atrial component, and delayed more to the ventricular component during faster atrial pacing [6]. In high frequency, multi-component atrial signals, the terminal portion might contain the slow pathway potential. On the other hand, the slow pathway potential can be recorded easily in the right atrial postero-septal region with detailed mapping; however, the presence of this signal on the ablation catheter does not specifically predict ablation success [8].

The slow-pathway potential, as described by Haissaguerre et al., was not specifically mapped in our study. Other approaches for typical AVNRT ablation with similar success rates have been described [9, 11, 12]. There are approaches that are more simple, for instance Femenia described an anatomical approach

using two catheters with no precise signal mapping on the ablation catheter. Despite this, very good long-term results have been recorded [13]. On the other hand, there are approaches based on very careful mapping of slow pathway potentials. Potentials were obtained conventionally by Haissaguerre [6] and Jackman [5], however, more recently, 3D mapping of the Koch triangle has become possible, as well as recording signals from this area. This allows for a much more targeted ablation [14].

The electrogram-based approach is precise and apparently reduces the length and power of applied RF energy through better localization of the ablated site [14]. However, not even detailed mapping produces 100% success rates, while also avoiding damage to anything but the slow pathway.

During detailed mapping, the slow pathway potential can be recorded easily in the right atrial postero-septal region. Hirao et al., tried to determine the difference between successful and unsuccessful sites of slow pathway ablation. They performed RF ablations in patients with typical AVNRT, but only at sites with slow pathway potentials. Sixty-six sites (38 successful and 28 unsuccessful) with pre-ablation slow pathway signals were analyzed. The ablations performed more anteriorly, or with longer intervals from the atrium to the slow pathway potential, were associated with higher rates of AVNRT elimination [8]. In our study, the results of spectral analysis of “good” and “bad” signals (i.e. either associated or not associated with successful ablations) were very similar and could not be used to differentiate signals associated with successful ablations. Thus, our findings are similar to those of Hirao, who did not use spectral analysis. The signals appear to be visually the same for both successful and unsuccessful ablations. A cross-correlation showed that “good” and “bad” signals, from a single patient, in our study, were very similar, and we were unable to find any significant difference between them.

Based on the results of our study, it appears that the atrial component on the ablation catheter is very similar to the ideal ablation position (positions in which ablation leads to elimination of the slow pathway and AVNRT) compared to those areas that are close to the slow pathway, but where ablation did not lead to the elimination of AVNRT (and the signals here could be very close far-field). Another explanation for the similarity of signals could be the use of the left inferior extension of the AV node in our unsuccessful cases. However, the similarity between “good” and “bad” signals would seem to favor the first explanation.

Limitations

Small sample size; and we did not carry out a spectral analysis of the slow pathway potentials. Also, we did not measure contact forces.

References

- [1] ISSA Z. F, J. M MILLER and D. P. ZIPES. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, c2012, 726 p. ISBN 978-145-5712-748.
- [2] CLAGUE, J., N. DAGRES, H. KOTTKAMP et al. *Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients*. European Heart Journal. 2001;22;1;82-88. DOI: 10.1053/euhj.2000.2124. www: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1053/euhj.2000.2124>
- [3] HUANG, S. K. S. a M. WOOD. *Catheter ablation of cardiac arrhythmias*. 1st ed. Editor Shoei K Huang, Mark A Wood. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, c2006, 691 p. ISBN 978-141-6003-120.
- [4] NIKOO M. H., Z. EMKANJOO et al. *Can successful radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia be predicted by pattern of junctional ectopy?*. Journal of Electrocardiology. 2008; 41; 1; 39-43. DOI: 10.1016/j.electrocard.2007.07.005. www: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073607006772>
- [5] JACKMAN W. M., K. J. BECKMAN, J. H. MCCLELLAND et al. *Treatment of Supraventricular Tachycardia Due to Atrioventricular Nodal Reentry by Radiofrequency Catheter Ablation of Slow-Pathway Conduction*. New England Journal of Medicine. 1992;327;5;313-318. DOI: 10.1056/NEJM199207303270504. www: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199207303270504>
- [6] HAISSAGUERRE M., F. GAITA, B. FISCHER et al. *Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy*. Circulation. 1992;85; 6; 2162-2175. DOI: 10.1161/01.CIR.85.6.2162. www: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.85.6.2162>
- [7] DELISE P., A. BONSO, L. CORO et al. *Pacemapping of the Triangle of Koch: A Simple Method to Reduce the Risk of Atrioventricular Block During Radiofrequency Ablation of Atrioventricular Node Reentrant Tachycardia*. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2001;24;12;1725-1731. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01725.x. www: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1460-9592.2001.01725.x>
- [8] HIRAO H, Y. MURAOKA, T. YAMAGATA et al. *Comparison of properties of slow pathway potential between successful and unsuccessful radiofrequency applications in patients who underwent catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia*. Hiroshima J Med Sci. 2000; 49(1):15-27. PubMed PMID: 10824453.

- [9] ENJOJI Y., K. SUGI, T. IKEDA et al. *A Simple Technique for Anatomical Slow Pathway Ablation in Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia*. Japanese Heart Journal. 1999;40;5:561-569. DOI: 10.1536/jhj.40.561.
www:
<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jhj/40.561?from=CrossRef>
- [10] NIGRO G., V. RUSSO, A. RAGO et al. *Which parameters describe the electrophysiological properties of successful slow pathway RF ablation in patients with common atrioventricular nodal reentrant tachycardia?*. Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology. 2010-04-08;10;2:126-129. DOI: 10.5152/akd.2010.036.
www: <http://www.anakarder.com/eng/makale/1839/69/Full-Text>
- [11] HAYASHI M., Y. KOBAYASHI, Y. MIYAUCHI et al. *A Randomized Comparison of the Straight Linear Approach with Electrogram Mapping Focal Approach in Selective Slow Pathway Ablation*. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2001, vol. 24, issue 8, p. 1187-1197. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01187.x. www: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1460-9592.2001.01187.x>.
- [12] CHIYODA K., Y. KOBAYASHI, Y. JINBO et al. *Selective slow pathway ablation in atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Comparison of different methods and the site of slow pathway ablation*. Japanese Circulation Journal. 1996; 60; 861-870.
- [13] FEMENÍA F., M. ARCE, M. ARRIETA et al. *Long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia: simple approach*. Journal of Electrocardiology. 2012; 45; 3; 203-208. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2011.12.007.
www:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073611005218>
- [14] KOPELMAN H., S. P. PRATER, F. TONDATO et al. *Slow pathway catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia guided by electroanatomical mapping: a randomized comparison to the conventional approach*. Europace. 2003;5;2:171-174. DOI: 10.1053/eupc.2002.0296. www:
<http://europace.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1053/eupc.2002.0296>

Address for correspondence:

*Jana Zdarska, Ing.
III. Interní –kardiologická klinika
Fakultní nemocnice Královské Vinohraďy
Šrobárova 1150/50
100 34 Praha*

*Email: janca.zd@gmail.com
Tel: +420 723 799 516*